

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
Facultad de Medicina

**RETINOPATÍA DIABÉTICA
EN LAS COMARCAS DE GIRONA
Y ESTUDIO DE LOS FACTORES ASOCIADOS**

**Carlos Teruel Maicas
noviembre 1999**

A la memoria de mi padre .

A mi madre .

A Maribel, Alicia, Rafael, Carlos y Javier

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de un grupo de personas que han aportado su experiencia en campos muy diversos.

Agradezco al **Profesor Demetrio Pita Salorio**, Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona aceptar la dirección del presente estudio, así como la confianza depositada en mí.

Al **Profesor Jacques Flament**, Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de Estrasburgo por haberme enseñado los fundamentos de la Oftalmología con gran rigor científico y sobre todo con cariño y comprensión.

Al **Profesor Albert Brini**, Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Estrasburgo por su incansable afán de enseñanza y entrega. Por su amabilidad y disponibilidad. Por su amistad.

Al **Dr. Francesc Tarrús i Galter**, Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital “Josep Trueta” de Girona, donde el presente estudio fue llevado a cabo gracias a su ayuda y colaboración. Por todo lo que me ha enseñado.

Al **Dr. Wifredo Ricart Engel**, Jefe de la unidad de Endocrinología del Hospital “Josep Trueta” de Girona, con quien comparto entre muchas cosas mi interés por el mundo de la Diabetes y sus consecuencias. A él le debo muchos de mis conocimientos sobre la enfermedad y mi motivación inicial para realizar el presente trabajo.

Al **Dr. Ildefonso Hernandez Aguado**, profesor del Departamento de Salud Pública de la Universidad de Alicante, por todos sus valiosos consejos en el campo de la epidemiología. Por su destacado rigor científico. Por su ayuda y su paciencia.

A la **Dra. Roser Valent Ferrer**, médico endocrinólogo colaboradora de la unidad de Endocrinología del Hospital “Josep Trueta” de Girona, por la especial dedicación e interés en el estudio y en la exploración no oftalmológica de todos los pacientes constituyentes del presente trabajo. Sin su valiosa aportación, este estudio no hubiese podido abarcar los límites propuestos.

Al **Dr. Martí Vallés i Prats**, Jefe de sección del servicio de Nefrología del Hospital “Josep Trueta” de Girona por su inestimable aportación al presente trabajo como consecuencia, no sólo de su rigor científico y metodológico, sino también de su “optimismo contagioso” que me han ayudado a superar tantos momentos difíciles.

A los **médicos de cabecera** que colaboraron para la selección de la muestra.

A la **Dra. Montse Vendrell i Relat**, pneumóloga y sobre todo amiga. Su consejo en cuanto a metodología y redacción fue siempre muy valorado por mí y ha contribuido de forma importante al desarrollo del trabajo.

Al **Dr. Jaume Marrugat y Marco Pavessi del I.M.I.M. de Barcelona**, por su ayuda, orientación y realización de buena parte de los cálculos estadísticos.

A la **Dra. María Bozal de Febrer** por lo que he aprendido con ella y por haber contado en todo momento con una excelente compañera en el trabajo cotidiano.

A **Roser Crivillé Estragués**, diplomada en enfermería del servicio de Oftalmología del Hospital “Josep Trueta” de Girona por las horas dedicadas a la recogida de datos. Por su colaboración, pero sobre todo por su natural generosidad.

A **Carmen Fernandez de la Torre** no solo por su colaboración en el diseño gráfico, corrección y trabajo informático, si no sobretodo por haber podido contar en todo momento con su amistad.

A la **Dirección y a la Comisión de ética de Investigación Clínica del Hospital “Josep Trueta” de Girona**, por las facilidades prestadas para realizar el presente estudio.

A los **401 pacientes** que aceptaron ser explorados y asistieron a las citas.

Al **personal de programación de consultas externas del Hospital “Josep Trueta” de Girona** que soportaron voluntariamente la sobrecarga de citación de los pacientes de la muestra.



**RETINOPATÍA DIABÉTICA
EN LAS COMARCAS DE
GIRONA Y ESTUDIO DE LOS
FACTORES ASOCIADOS**

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	16
1.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	17
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES.....	20
1.2.1 PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA DIABETES MELLITUS.....	20
1.2.1.1 DIABETES DE TIPO I.....	21
1.2.1.2 DIABETES DE TIPO II.....	22
1.2.2 FACTORES DE RIESGO DE LA DIABETES	24
1.2.3 COMPLICACIONES MICRO Y MACROANGIOPATICAS NO OCULARES	25
1.2.3.1 NEFROPATÍA DIABÉTICA	25
1.2.3.2 NEUROPATÍA DIABÉTICA.....	26
1.2.3.3 MACROANGIOPATÍA DIABÉTICA.....	27
1.3 PREVALENCIA DE LA R.D.: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	29
1.4 PREVALENCIA DE LA CEGUERA POR R.D..	40
1.5 INCIDENCIA DE LA R.D.....	42

1.6 FACTORES DE RIESGO DE LA R.D.	42
1.6.1 TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES	42
1.6.2 EDAD	43
1.6.2.1 EN EL MOMENTO DE LA EXPLORACIÓN	43
1.6.2.2 EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES	44
1.6.3 SEXO	44
1.6.4 TIPO DE DIABETES	45
1.6.5 CONTROL METABÓLICO	46
1.6.5.1 EVOLUCIÓN EN SU CONOCIMIENTO	46
1.6.5.2 FACTORES DE CONTROL METABÓLICO	48
1.6.5.2.1 GLUCEMIA	48
1.6.5.2.2 HEMOGLOBINA A1C	48
1.6.6 TRATAMIENTO CON INSULINA	49
1.6.7 HIPERTENSIÓN ARTERIAL	50
1.6.8 NEFROPATÍA	52
1.6.9 EMBARAZO	52
1.6.10 OTROS FACTORES	53
1.6.10.1 TABACO	53
1.6.10.2 ALCOHOL	53
1.6.10.3 METABOLISMO LIPÍDICO	54
1.6.10.4 ACTIVIDAD FÍSICA Y NIVEL OCUPACIONAL	54
1.6.10.5 GENÉTICA	55
1.7 FACTORES “PROTECTORES”	56

2.- OBJETIVOS.....	57
3.- HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	59
4.- MATERIAL Y MÉTODOS.	61
4.1 TIPO DE ESTUDIO.	62
4.2 POBLACIÓN DE REFERENCIA.....	62
4.2.1 UBICACIÓN GEOGRÁFICA DEL ESTUDIO	62
4.2.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	62
4.2.3 INDICADORES SOCIODEMOGRÁFICOS	64
4.3 MUESTREO.	65
4.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	66
4.5 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	67
4.5.1 RECOGIDA DE DATOS.....	67
4.5.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	68
4.6 VARIABLES ANALIZADAS.	69
4.6.1 DATOS DEMOGRÁFICOS.....	69
4.6.2 ANTECEDENTES Y HÁBITOS	69
4.6.2.1 ANTECEDENTES GENERALES	
CONOCIDOS	69
4.6.2.2 ANTECEDENTES OFTALMOLÓGICOS	
PERSONALES.....	69
4.6.2.3 ANTECEDENTES FAMILIARES DE R.D.	70
4.6.2.4 TABACO.....	70

4.6.3 DATOS DE LA DIABETES	70
4.6.3.1 TIPO DE DIABETES	70
4.6.3.2 TIEMPO DE EVOLUCIÓN	70
4.6.3.3 EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES	70
4.6.3.4 TIPO DE TRATAMIENTO EN CURSO	71
4.6.3.5 FACULTATIVO QUE REALIZA EL CONTROL	71
4.6.4 DATOS DE LA EXPLORACIÓN	71
4.6.4.1 NEFROLÓGICA	71
4.6.4.2 NEUROLÓGICA	71
4.6.4.3 VASCULAR	72
4.6.4.4 DATOS DE LABORATORIO	73
4.6.4.5 DATOS EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA	73
4.6.5 DATOS CON RELACIÓN A LA CALIDAD DE CONTROL PREVIO	76
5.- RESULTADOS	77
5.1 RESPUESTA	78
5.1.1 DE LOS MÉDICOS	78
5.1.2 DE LOS PACIENTES	78
5.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	79
5.2.1 DISTRIBUCION POR SEXO	79
5.2.2 DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD	80
5.2.3 DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO	81
5.2.4 DISTRIBUCIÓN SEGÚN CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE RESIDENCIA	82

5.3 CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES.....	83
5.3.1 TIPO DE DIABETES	83
5.3.2 SEGÚN EL TRATAMIENTO (Total de la muestra)	83
5.3.3 TIEMPO DE EVOLUCIÓN	84
5.3.4 CARACTERÍSTICAS DEL MÉDICO QUE CONTROLA LA ENFERMEDAD.....	84
5.4 ANTECEDENTES DE MACRO/MICROANGIOPATÍA DIABÉTICA NO OCULAR.	85
5.4.1 NEFROPATÍA.....	85
5.4.2 NEUROPATÍA	85
5.4.1 MACROANGIOPATÍA	86
5.5 EXISTENCIA DE ANTECEDENTES OFTALMOLÓGICOS..	87
5.5.1 RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	87
5.5.1.1 CONOCIDA EN EL PACIENTE	87
5.5.1.2 CONOCIDA EN LA FAMILIA	88
5.5.2 GLAUCOMA	88
5.5.3 CATARATA	88
5.5.4 COMPLICACIONES VASCULARES.....	89
5.5.1 OTRAS PATOLOGÍAS OCULARES	89

5.6 PREVALENCIA DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.	89
5.6.1 DEL TOTAL DE LA MUESTRA.....	89
5.6.2 GRADO DE R.D.	90
5.6.3 EDEMA MACULAR GLOBAL.....	91
5.6.4 CARACTERÍSTICAS DEL EDEMA MACULAR	91
5.7 RELACIÓN DE LA R.D. CON FACTORES GEOGRÁFICOS.	92
5.7.1 POR COMARCAS	92
5.7.2 POR TIPO DE POBLACIÓN	92
5.8 RELACIÓN DE LA R.D. CON FACTORES DE RIESGO.....	92
5.8.1 SEXO.....	92
5.8.2 EDAD.....	92
5.8.2.1 EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO	92
5.8.2.2 EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES	93
5.8.3 HÁBITOS: TABACO	93
5.8.4 METABOLISMO GLUCÍDICO: DIABETES	93
5.8.4.1 TIPO DE DIABETES:	93
5.8.4.2 TIEMPO DE EVOLUCIÓN.....	95
5.8.4.3 HEMOGLOBINA A1C	96
5.8.4.4 GLUCEMIA	96
5.8.5 METABOLISMO LIPÍDICO:.....	97
5.8.5.1 TRIGLICÉRIDOS	97
5.8.5.2 COLESTEROL	97

5.8.6 ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	97
5.8.7 GESTACIÓN	98
5.8.8 HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	98
5.8.9 TRATAMIENTO DE LA DIABETES	99
5.9 RELACIÓN DE LA R.D. CON OTRAS COMPLICACIONES DIABÉTICAS.	100
5.9.1 DEL TOTAL DE LA MUESTRA.....	100
5.9.1.1 NEFROPATÍA	100
5.9.1.2 NEUROPATÍA	101
5.9.1.3 MACROANGIOPATÍA:	101
.- CARDIACA	
.- ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL	
.- SISTEMA CIRCULATORIO	
5.9.2 POR TIPO DE DIABETES.....	101
5.9.3 POR TIEMPO DE EVOLUCIÓN.....	102
5.10 RELACIÓN ENTRE LA R.D. Y CONDICIÓN OCULAR... 103	
5.10.1 ANTECEDENTES OFTALMOLÓGICOS	103
5.10.1.1 FAMILIARES DE RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	103
5.10.1.2 PERSONALES OFTALMOLÓGICOS.....	104
5.10.2. R.D. Y FUNCIÓN VISUAL.....	104
5.10.2.1 AGUDEZA VISUAL	104
5.10.2.2 DISCROMATOPSIA.....	104
5.10.3. RD Y EDEMA MACULAR.....	104
5.10.3.1 EDEMA MACULAR POR GRADOS DE R.D.....	105

5.10.3.2 TIPOS DE EDEMA MACULAR POR GRADOS DE R.D.	106
5.10.3.3 ANÁLISIS BIVARIABLE DEL EDEMA MACULAR	107
5.10.3.3.1 TIPO DE DIABETES	107
5.10.3.3.2 TRATAMIENTO DE LA DIABETES	108
5.10.3.3.3 TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES	108
5.10.3.4 EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO	109
5.10.3.3.5 HBA1C	109
5.10.3.3.6 CREATININA	109
5.10.3.3.7 NEFROPATÍA	110
5.10.3.3.8 NEUROPATÍA	110
5.10.3.3.9 MACROANGIOPATÍA	110
5.10.3.3.10 HIPERTENSIÓN ARTERIAL.	111
5.10.4 R.D. COMPLICADA	111
5.10.4.1 HEMOVÍTREO	111
5.10.4.2 VITREORETINOPATÍA PROLIFERANTE DIABÉTICA	111
5.10.4.3 RUBEOSIS DEL IRIS	111
5.10.5 R.D. Y GRADO DE CONTROL	112
5.10.5.1 DATOS SUBJETIVOS DEL PACIENTE	112
5.10.5.2 CONTROL MÉDICO	112
5.10.5.3 CONTROL OFTALMOLÓGICO DE LA R.D.	112
5.11 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	113
5.11.1 CON RELACIÓN A LA R.D.	114
5.11.1.1 DEL TOTAL DE LA MUESTRA	114
5.11.1.2 EN DIABETES I	115
5.11.1.3 EN DIABETES II	116

5.11.2 CON RELACIÓN AL EDEMA MACULAR	117
5.11.2.1 DEL TOTAL DE LA MUESTRA.....	117
5.11.2.2 EN DIABETES I.....	118
5.11.2.3 EN DIABETES II.....	119
 6.- DISCUSIÓN.	 120
 7.- CONCLUSIÓN.	 125
 8.- BIBLIOGRAFÍA.	 128



1. INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El constante aumento de la esperanza de vida en el paciente diabético, así como el de la incidencia de la enfermedad diabética en sí, conllevan inevitablemente un incremento de la magnitud del problema que representa la retinopatía diabética (RD).

La microangiopatía retiniana es la causante de una de las manifestaciones diabéticas más severas desde el punto de vista funcional. El deterioro visual comporta una repercusión negativa en la calidad de vida del paciente diabético en proporción muy variable según la coexistencia o no de otros factores. La eficacia del control de la enfermedad y la repercusión funcional visual de la misma, componen las bases de un binomio interrelacionado a modo de círculo vicioso, que habitualmente conduce a una tendencia espontánea al deterioro.

A pesar del carácter degenerativo de la evolución natural, tanto de la enfermedad sistémica, como de su localización ocular, avances recientes, tanto médicos como procedentes de la tecnología instrumental, permiten actualmente un control de la retinopatía diabética a un nivel muy satisfactorio.

Los estudios epidemiológicos realizados en materia de retinopatía diabética son de características muy diferentes, tanto de los parámetros sometidos a estudio como de los sistemas de análisis empleados. De cualquier modo, muchos de ellos son concluyentes a la hora de demostrar que un control adecuado de la enfermedad diabética y un tratamiento precoz de la retinopatía que genera, son la mejor manera de preservar una función visual óptima¹.

Hablar de tratamiento precoz, implica inevitablemente la consideración de los sistemas clásicos sobre los que se basa cualquier actuación en materia de medicina preventiva. A este respecto, es imprescindible un conocimiento lo más exhaustivo posible de la población sobre la que se pretende actuar para elaborar cualquier plan de intervención, así como para evaluar la utilización y distribución de los recursos existentes del tipo que sean.

Por otro lado, y aunque no son muy abundantes, si que son representativos, e incluso sorprendentes, los resultados de estudios sobre relación de costes de prevención de retinopatía diabética y los causados por la enfermedad constituida. La mayor parte de los estudios de impacto

económico proceden de latitudes diferentes a la nuestra con características poblacionales, geográficas y de estructura sanitaria diferentes y son, por consiguiente, muy difícilmente extrapolables a otras condiciones que no sean las de la muestra de origen. En U.S.A. se estima un coste anual de 5.000 millones de dólares el causado por la invalidez debida a la retinopatía diabética. Esto representa un gasto diez veces superior al ocasionado para el control de la enfermedad². Según las mismas fuentes, el 50% de las pacientes con Retinopatía diabética no son conscientes de su existencia.

En USA, los datos epidemiológicos y de impacto socioeconómico, fueron la base del proyecto DIABETES 2000. promovidos por el “National Eye Institute” y la “American Academy of Ophtalmology”³ en 1990. Su finalidad, es la de disminuir de forma drástica la diabetes como causa de ceguera en aquel país antes del final del milenio. Datos de ese año, estimaban en un 32% el número de diabéticos con riesgo de desarrollar una RD y que nunca habían beneficiado de ningún control oftalmológico. De ellos, el 61% presentaron una RD clínicamente visible según el estudio de Sprafka y col.⁴. Otros estudios realizados en medios más similares al nuestro⁵, cifran todavía en un 50% el número de diabéticos con retinopatía severa que no se han beneficiado de ningún control oftalmológico desde el principio de la enfermedad sistémica hasta el momento de la aparición de la complicación ocular.

Los estudios epidemiológicos, representan hoy uno de los pilares básicos a la hora de emprender cualquier acción preventiva, ya sea con vistas a aplicaciones exclusivamente clínicas, o de tipo de gestión económica en salud pública. A pesar del gran interés de éste tipo de investigaciones, sorprende a primera vista la relativa escasez de los mismas en materia de diabetes, así como de las situaciones patológicas ligadas a la misma. La explicación deriva probablemente de la dificultad en realizarlos si se tienen en cuenta factores como los apuntados por Zimmet⁶:

.- Variaciones en la definición de diabetes:

Particularmente relevante en los estudios realizados antes de 1990.

.- Variaciones en los sistemas de salud pública de los diferentes países:

En el caso de Europa, los estudios parecen más factibles en los países nórdicos, dónde existe un sistema de salud pública más centralizada y con poblaciones poco móviles.

.- El origen y las características de las muestras de población sometidas a estudio:

La mayor parte de los estudios publicados, derivan de muestras de origen hospitalario, y por consiguiente, no representativas de la población general.

Además de éstos factores, con gran influencia sobre los métodos epidemiológicos descriptivos, son a considerar otros con más interacción sobre los métodos epidemiológicos analíticos, como son los derivados de la gran variedad de patología asociada en este tipo de pacientes.

Las razones que indujeron a la realización del presente estudio derivan fundamentalmente de:

- a/.** La conocida relativamente alta prevalencia de la diabetes.
- b/.** El considerable impacto que supone la retinopatía diabética como complicación de la diabetes:
 - .- Desde un punto de vista individual, en la calidad de vida del paciente afectado.
 - .- A escala social, en la repercusión laboral y su consecuencia económica.
- c/.** La necesidad de una optimización en el uso de los recursos humanos y materiales para el control de la enfermedad, con vistas a conseguir un diagnóstico lo más precoz posible, base imprescindible del éxito terapéutico.
- d/.** El desconocimiento en términos cuantitativos del impacto actual, real y preciso que la enfermedad produce en nuestro medio, y sobre el que se basará cualquier proyecto de control presente o futuro de la enfermedad.
- e/.** La tendencia al aumento de la incidencia de la retinopatía diabética constatada:
 - .- A la vista de la literatura.
 - .- Subjetivamente en la consulta diaria.

- f/. Un intento de aproximación a las líneas de trabajo recomendadas por los proyectos nacionales (Sociedad Española de Oftalmología, Sociedad Española de Retina y Vítreo), Europeos (Declaración de Sant Vincent) o a escala mundial (Diabetes 2.000 de la American Academy of Ophthalmology).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES

Los caracteres epidemiológicos de la enfermedad diabética carecen todavía de una precisión adecuada en muchas áreas geográficas. A este respecto es preciso subrayar el carácter heterogéneo de la distribución de la diabetes con claras variaciones geográficas⁷.

El carácter rural o urbano del área estudiada, pueden representar así mismo un factor de variación muy considerable (24). Por otro lado, la calidad del control del enfermo diabético es particularmente sensible a las condiciones económicas de un área determinada, según se desprende de la revisión de la bibliografía existente.

La Organización Mundial de la Salud, a través del programa EURODIAB⁸ así como la Federación Internacional de Diabetes para Europa, a través de la Declaración de Sant Vicent⁹, subrayaron la necesidad y la urgencia de actualizar los conocimientos epidemiológicos sobre diabetes en los países europeos. En este sentido, KRANS y col.¹⁰, propusieron una metodología de estudio concreta.

1.2.1 PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA DIABETES MELLITUS

El conocimiento de las cifras de prevalencia e incidencia de la enfermedad diabética, resultan imprescindibles a la hora de elaborar cualquier estudio epidemiológico de las complicaciones que ésta genera, y por lo tanto de la retinopatía diabética. Éstas cifras, sin embargo,

aparecen en la literatura revisada con valores muy variables según los diferentes estudios, y su localización geográfica.

1.2.1.1 DIABETES TIPO I

* Para KLEIN y col.¹¹, la prevalencia de los casos conocidos en 1980 en Wisconsin es del 1%.

* Para RICH⁷, el riesgo de diabetes aumenta a medida que nos alejamos del ecuador.

* BINGLEY¹², habla de un gradiente Norte-sur.

.- En Finlandia, la incidencia es alta: 27,3/100 000 hab/año en un estudio de 1976 y de 38/100 000 en otro de 1983.

.- En Asia, los estudios son escasos, pero en Japón es baja: 0,54/100 000/año en 1980.

.- En Francia: 3,7/100 000/año en 1977.

.- En Italia, según BRUNO¹³, la incidencia sería baja, sin embargo, una particular excepción son las cifras procedentes de Cerdeña. Representan una de las más altas de Europa: 30,2/100 000/año. Las más altas tras Finlandia.

.- En España:

* Las cifras de prevalencia oscilan entre 0,25% según CALVET¹⁴ y SANTOS GUTIÉRREZ¹⁵. El MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO da cifras del 0,3%¹⁶.

En Cataluña se acepta una prevalencia de 0.6%.

* Las cifras de incidencia, varían entre 3,1 / 100 000 hab / año en el estudio de GUTIÉRREZ en Vizcaya entre 1975-1986¹⁷, y 14,9 / 100 000 /año en el estudio de CALLE-PASCUAL en Ávila entre 1987-1990¹⁸. Ambas referidas a una edad de muestra entre 0 y 14 años. Para edades entre 14 y 29 años, el estudio de GODAY y col.¹⁹ cifra la incidencia de la DM tipo I en Cataluña en 9,9 / 100 000 hab / año entre el periodo de 1987 a 1990.

La considerable variación geográfica es una de las características de los parámetros epidemiológicos de la diabetes de tipo I. Aunque la explicación de este fenómeno queda por demostrar, una hipótesis podría derivar de los cambios de modo de vida que el progreso ha conllevado en poblaciones estudiadas (NEEL²⁰). Queda así mismo sin explicar la observación realizada por ADAMS²¹, de la variación estacional del inicio de este tipo de diabetes (mayor frecuencia en otoño e invierno), y confirmada recientemente por algunos registros de diabetes²².

1.2.1.2 EN LA DIABETES TIPO II

Las cifras de prevalencia e incidencia de la diabetes de tipo II son en general menos precisas que las de tipo I debido a las características clínicas de la enfermedad, cuyo inicio y control es más susceptible de pasar desapercibido. Las diferencias entre países, e incluso entre regiones de un mismo país, son más importantes²³. De cualquier modo, parece evidente que ambos índices epidemiológicos se encuentran en la actualidad en una fase de crecimiento. Según la Organización Mundial de la Salud (datos de los estudios de Mc CARTHY y ZIMMET⁶), la prevalencia mundial de la diabetes de tipo II se doblará entre los años 2.000 y 2.020, pasando de ser de 100.000.000 a 200.000.000.

Las modificaciones del nivel y tipo de vida son factores considerados causantes de dichos cambios epidemiológicos. A este respecto, se han observado recientes aumentos importantes de prevalencia de la diabetes II en poblaciones como las de algunas islas del Pacífico (Islas Fiji), o en los indios americanos. En éstas mismas poblaciones, la diabetes tipo II sigue siendo muy rara entre los individuos que han conservado un modo de vida tradicional. Del mismo modo, estudios sobre poblaciones migratorias revelan cambios en la prevalencia de la enfermedad. En el caso de la población Yemení emigrante en Israel, la prevalencia de la diabetes II pasa de 0,06 al 11,1% después de 20 años de vida en aquel país²⁴. Tales observaciones motivaron estudios de los factores ambientales y de modo de vida, que pudieran estar incriminados en la génesis de la enfermedad. Hoy se considera que determinados estilos de vida, cada vez más frecuentes entre la sociedad industrializada, son factores de riesgo para padecer diabetes de tipo II. Entre ellos, cabe destacar la disminución del ejercicio físico, una dieta desequilibrada con exceso de hidratos de carbono y grasas, y la consecuencia de todo ello; la obesidad.

La prevalencia de la diabetes tipo II aumenta de forma muy significativa con la edad.

* Las más bajas **prevalencias** (inferior al 2,0%) son constatadas entre los esquimales, los indios de Alaska y las poblaciones asiáticas de Japón, China, Indonesia y Singapur.

* Las más altas prevalencias se han encontrado en los indios PIMA de América, y en las islas de Nauru en la micronesia (35%), así como en los habitantes de Tonga y entre los aborígenes de Australia²⁵.

* En Francia, PAPOZ da una cifra de 1,4% en 1982.

* En España los estudios publicados sobre prevalencia aportan datos muy variables:

- PALLARDO PEINADO Y MATUTE / 1964/ ²⁶	0,33%
- PONZ MARIN / 1967 / ²⁷	0,35%
- JARA ALBARRAN / 1977 / ²⁸	0,60%
- PALLARDO SANCHEZ / 1978 / ²⁹	1,00%
- USEROS, / 1983/ ³⁰	3,10%
- FIGUEROLA / 1988/ ³¹ (Diab. en tratam. farmacológico)	1,60%
- FRANCH NADAL / 1992/ ³²	3,90%
- CALLE PASCUAL / 1992/ ³³	3,85%
- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO 1991	3,80%
- ANTON BOQUÉ / 1985/ ³⁴	2,90%
- VILA / 1986/ ³⁵ Comarca de la Cerdanya	6,07%

Los estudios de **incidencia** son menos frecuentes dada la complejidad de los mismos, debido a la dificultad de conocer con exactitud el inicio de la enfermedad.

.- ZIMMET, cita cifras de 26,5/AÑO/1.000 habitantes en los indios Pima y de 15,4/AÑO/1.000 hab. en la Micronesia (Nauru).

.- En Francia, el estudio del grupo de GRE³⁶ da unas cifras de incidencia de 5,4/1.000 entre 1967 y 1972.

1.2.2. FACTORES DE RIESGO DE LA DIABETES

Las definiciones de epidemiología descriptiva son numerosas³⁷. La mayoría hacen referencia a la de Mc. MAHÓN³⁸: “Epidemiology is the study of the distribution and determinants of disease prevalence in man”, o bien a la de la O.M.S.³⁹: “Etude de la distribution des maladies dans les populations humaines, ainsi que des influences qui determinant cette distribution”. Estas definiciones se limitan a estudios de las enfermedades en sí, y la tendencia de la epidemiología moderna es a la extensión de su campo de investigación, con estudios de la distribución de los factores del entorno físico, económico y social, en un intento de conocer en qué medida éstos pueden influir en la génesis o evolución de la enfermedad.

En lo que a diabetes no insulino tratada se refiere, los factores de riesgo más considerados hoy en la génesis e influencia en la diabetes son:

- 1.- Antecedentes familiares.
- 2.- Edad superior a 40 años.
- 3.- Obesidad. Sobre todo abdominal.
- 4.- Toma de medicamentos que pudiesen influir sobre el metabolismo glucídico.
- 5.- Presencia de hiperlipidemia, particularmente hipertriglicerinemia.
- 6.- Antecedentes de embarazo con niños de peso superior a 4 Kg.
- 7.- Antecedentes de abortos espontáneos.
- 8.- MYKKÄNEN⁴⁰ considera, además, la disminución de la masa muscular y de la actividad física.
- 9.- Otros factores de entorno serían:
 - .- Cantidad y calidad de alimentación.
 - .- Contaminación viral.
 - .- Peso al nacimiento y en los primeros periodos de la vida.
 - .- Posible protección por una determinada alimentación (papel de la leche materna).

1.2.3 COMPLICACIONES MICRO Y MACROANGIOPÁTICAS NO OCULARES

1.2.3.1 NEFROPATÍA DIABÉTICA

Se calcula que entre un 25% y un 40% de los diabéticos de tipo I y entre un 15% y un 25% de los diabéticos de tipo II desarrollarán nefropatía diabética en el transcurso de las tres décadas siguientes al diagnóstico.

En la diabetes de tipo I:

La nefropatía se presenta en una primera fase y desde el punto de vista clínico, de una forma incipiente caracterizada por la presencia de microalbuminuria entre 30 y 300 mg/24 h y un filtrado glomerular normal o elevado (estadio III de Mogensen). En un 70-80% de los casos, ésta progresará en un periodo de 15 a 20 años hacia la nefropatía establecida con microalbuminuria superior a 300 mg/ 24 horas, o proteinuria superior a 0,5 gr/ 24 horas (estadio IV de Mogensen). Posteriormente, se irá reduciendo el filtrado glomerular de forma progresiva, aparecerá una hipertensión arterial y se evolucionará hacia la insuficiencia renal terminal en un plazo aproximado de 7 a 10 años.

En la diabetes de tipo II:

La evolución es parecida, pero la microalbuminuria es un marcador más de predicción del riesgo de mortandad cardiovascular que un marcador fiable de nefropatía. De hecho un 5% de pacientes presentan proteinuria en el momento del diagnóstico de la diabetes y hasta un 20-30% de pacientes pueden presentar otro tipo de nefropatía asociada.

Para mejorar la calidad de vida del paciente diabético, y retrasar el inicio de la nefropatía, es hoy admitido como una necesidad, el establecimiento de un diagnóstico y un tratamiento lo más precoz posible. La actuación en este sentido en las fases iniciales de la enfermedad es fundamental. La existencia de marcadores precoces de nefropatía, tales como la microalbuminuria, están siendo de gran ayuda para el diagnóstico precoz de la enfermedad⁴¹. Las pautas de optimización metabólica, en el

estudio DCCT, reducen la aparición de microalbuminuria en un 39% de los casos, así como de proteinuria en un 54% de los casos. La administración de inhibidores de la enzima de conversión reduce la microalbuminuria y disminuye la progresión hacia la proteinuria en la nefropatía incipiente⁴². En la nefropatía establecida, un buen control tensional y metabólico, y la utilización de inhibidores de la enzima de conversión enlentecen la progresión hacia la insuficiencia renal⁴³.

Los pacientes con diabetes mellitus insulino-tratados y nefropatía diabética establecida presentan un riesgo de mortandad cien veces superior a la población no diabética. Este riesgo se reduce a dos veces en el mismo grupo sin proteinuria. Se estima en 4.000 el número de insuficiencias renales terminales que cada año se producen en USA de origen diabético⁴⁴. Durante éste mismo periodo, de las 7.500 insuficiencias renales terminales, 2.000 resultarán mortales. Un estudio realizado en Cataluña por el Consejo Asesor de Diabetes mostró en 1.994 que de 614 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que iniciaron tratamiento con diálisis, 112 eran diabéticos, lo que supone una incidencia del 16%⁴⁵. De estos pacientes, 14 eran diabéticos de tipo I y 98 de tipo II.

A pesar de la generalización de la indicación de tratamientos sustitutivos, diálisis y de transplante renal, muchos pacientes diabéticos mueren de uremia como consecuencia de la inviabilidad de éstas terapéuticas motivada por la coexistencia de otras complicaciones graves de micro y macroangiopatía diabética. La supervivencia del paciente diabético bajo tratamiento sustitutivo renal es inferior a la del no diabético cualquiera que sea la modalidad de tratamiento indicada. Los nuevos avances técnicos en el tratamiento dialítico, la introducción de inmunosupresores en el transplante renal y el avance del transplante renopancreático permitirán en un futuro la consecución de niveles de supervivencia más elevados y una mejoría de la calidad de vida.

1.2.3.2. NEUROPATÍA DIABÉTICA

Se manifiesta bajo múltiples formas clínicas, aunque puede permanecer asintomática. Es considerada como la más frecuente de las complicaciones mayores de la diabetes.

Por razones de dificultad en la evaluación de la afectación, las cifras de prevalencia aparecen muy variables en la literatura; de un 5 a un 93%.

- PIRAT ⁴⁶ entre 4.000 diabéticos seguidos durante 30 años en Bélgica, constata una prevalencia de un 21%, de los cuales únicamente 6% presentaban sintomatología.
- BOULTON⁴⁷ apunta una prevalencia de un 10,7% en su estudio de Reino Unido.
- MASER ⁴⁸ y col. apuntan una prevalencia de 34%.
- PERUSICOVA encuentra un 32,8% entre los diabéticos tipo I de su estudio.

Entre los factores que pueden influir en la aparición o evolución de la neuropatía, destacan:

El **tiempo de evolución de la diabetes:**

- Prevalencia de un 7% en el momento del descubrimiento.
- Prevalencia de un 50% al cabo de 25 años en el estudio de PIRAT y col..
- La incidencia anual pasa de un 3 a un 19% en el mismo estudio.

La **calidad del equilibrio glucídico** representa el segundo factor más importante. El DCCT, (Diabetes Control and Complications Trial) concluyó que el riesgo de neuropatía clínica se redujo en un 60% entre los pacientes del estudio.

La **susceptibilidad individual** es muy considerable. Han sido evocados factores nutricionales o genéticos.

Otros factores como Hipertensión arterial, colesterol y tabaquismo son apuntados por MASER. y col.

1.2.3.3. MACROANGIOPATÍA DIABÉTICA

Corresponden al conjunto de lesiones arteriales secundarias a la diabetes. Son complicaciones frecuentes y graves que conducen a una arteriosclerosis acelerada. Representan la primera causa de mortandad, 50-75% tanto en la diabetes de tipo I como en la II. ⁴⁹. Los diabéticos con afectación de grandes vasos, tienen más posibilidad de desarrollar una microangiopatía diabética.

Los datos epidemiológicos aportados por el Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study⁵⁰ en cuanto a Odds Ratio para R.D. y enfermedad cardiovascular por edades, son:

ODS RATIO	95% INTERV. CONF.	EDADES
14,3.....	2,70 - 101,9.....	52-64
2,0.....	0,5 - 8,1.....	65-74
0,3.....	0,05 - 1,3	75-85

Las asociaciones fueron similares cuando sexo, duración de la diabetes, edad e historia de insulino terapia fueron tenidas en cuenta mediante regresión logística.

Globalmente, el riesgo de mortandad cardiovascular está aumentado entre 3 y 5 veces según estudios. Algunos trabajos sugieren que la población femenina está particularmente afectada. Desde el punto de vista de reducción de la esperanza de vida, la macroangiopatía diabética ocasiona una pérdida de 4 años en los diabéticos no insulino tratados entre 40 y 49 años.

Los factores de riesgo cardiovasculares encontrados en la población general, actúan de forma equivalente en los diabéticos, con una sinergia similar a la comúnmente observada^{51,52}. En el periodo de intolerancia a la glucosa que precede la diabetes no insulino tratada, son a considerar de forma particularmente importante algunos de estos factores de riesgo:

- .- Carácter androide de la obesidad.
- .- Hipertensión Arterial.
- .- Hipertrigliceridemia.

Estas son las tres patologías asociadas en el síndrome X ó plurimetabólico ó síndrome de insulino resistencia⁵³.

Recientemente se ha sugerido que la lipoproteína A es un factor de riesgo independiente en la enfermedad coronaria. Esta se encuentra aumentada tanto en la diabetes insulino tratada como en la no insulino tratada, sin embargo, el grupo del "Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic Retinopathy" no encontró ninguna asociación entre la concentración de LP A y mortandad por coronariopatía en el grupo estudiado⁵⁴. Tampoco el grupo de Pittsburgh⁵⁵, ni en el trabajo de Ritter y col.⁵⁶. Según los datos aportados por el DCCT, no existe una estrecha relación entre el nivel de equilibrio glucémico y el riesgo vascular.

1.3 PREVALENCIA DE LA R.D.: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Después de la degeneración macular ligada a la edad, la retinopatía diabética (RD), representa la segunda causa de ceguera legal en los países industrializados de forma global, y la primera en la franja de edad situada entre los 20 y los 64 años, según la “National Society to Prevent Blindness”⁵⁷.

Según Klein⁵⁸, de 5.800.000 diabéticos conocidos en USA, 62.400 desarrollarán anualmente una RD proliferante, y 29.000 una forma amenazante directamente la agudeza visual. Por otro lado, 75.400 presentarán un edema de mácula, y una agudeza visual inferior o igual a 20/80. Estas cifras que se desprenden del estudio realizado por el “Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy”⁵⁹ (WESDR), y dan una idea de la magnitud del problema.

Una de las dificultades que se encuentran a la hora de intentar relacionar los resultados de la bibliografía en materia de epidemiología de la retinopatía diabética, deriva del carácter heterogéneo de los diferentes estudios, tanto en lo referente a las características de la muestra en estudio, como de la metodología empleada en el análisis.

El análisis de la literatura realizado por GRANGE⁶⁰ en su informe anual a la Société Française d’Ophtalmologie en 1995, pone de manifiesto la dificultad de contrastar resultados en las diferentes áreas geográficas, en cuyos estudios se emplearon muestras de carácter diferente.

La dificultad de capacitación de una muestra de población general randomizada, y suficientemente extensa, así como la complejidad y coste del estudio clínico en tal población, explican el dominio de la muestra de origen hospitalario en la revisión de los estudios publicados^{61,62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87,88}

Las muestras captadas en ámbito hospitalario, aunque útiles para el estudio analítico de factores de riesgo y de correlación con otras manifestaciones de la diabetes, no son en absoluto útiles para el conocimiento de las cifras de prevalencia global, por no ser representativas de la población general.

La gran diferencia entre las cifras de la literatura, pueden explicarse por:

- * La conocida variación de prevalencia de la diabetes en función del área geográfica estudiada.
- * Las diferencias entre las características de las muestras estudiadas, sobre todo:
 - Edad de la población estudiada.
 - Tipo de diabetes de la población.
 - Diferencias en las clasificaciones:
 - . De la diabetes: Tipo I / Tipo II.
 - . Insulinotratado (Tipo I y II mezclados) / No insulino tratado.
 - . De la retinopatía diabética / maculopatía diabética.
 - Tiempo de duración de la diabetes.
- * Diferencias en la metodología de diagnóstico de la retinopatía:
 - Oftalmoscopia.
 - Angiofluorografía.
 - Fotografías en color.

Estudios comparativos de los métodos de detección precoz, muestran diferencias significativas entre los tres sistemas⁸⁹.

- * Diferencias raciales de la muestra^{90, 91}

La prevalencia global de la retinopatía diabética según se desprende de los datos bibliográficos analizados en 80 estudios varía entre el 80% en Finlandia⁹² y 10,2% en el estudio de Klein y col de Wisconsin. La gran diferencia parece ser más debida a las diferencias de criterio de estudio y metodología que a las diferencias geográficas.

En el cuadro adjunto, se resumen las características de los estudios encontrados en la bibliografía, tras una selección de los que han utilizado sistemas de clasificación internacionalmente reconocidos.

Las abreviaturas en la tabla corresponden a:

- EU / AS / AF / AM / OC: Los cinco continentes.
- DIT: Diabéticos insulino-tratados.
- DNIT: Diabéticos no insulino-tratados.
- I: Diabéticos tipo I.
- II: Diabéticos tipo II.
- O: Examen oftalmológico mediante Oftalmoscopia.
- F: “ “ “ fotografía de fondo de ojo.
- A: “ “ “ Angiofluorografía.

Nº	AUTOR	PAÍS	CONTINENTE	REGIÓN	AÑO PUBLIC
1.....	ACLIMANDOS	GB	EU	NOTTINGHAM	1988
2.....	AIELLO	USA	AM	BOSTON	1983
3.....	ANAND	INDIA	AS	AGRA	1986
4.....	BANDELLO	ITALIA	EU	LOMBARDÍA	1988
5.....	BANFORD	GB	EU		1995
6.....	BONTEMPELLI	ITALIA	EU		1984
7.....	CARULLI	ITALIA	EU		1988
8.....	CATHELINEAU	FRANCIA	EU		1995
9.....	CONSTABLE	USA	AM		1984
10.....	CRUIKSHANKS	USA	AM	WISCONSIN	1992
11.....	CUFFARO	ITALIA	EU	ASTI	1992
12.....	CHEN	TAIWAN	AS		1992
13.....	CHENG-FEN	CHINA	AS	PEKIN	1985
14.....	ESTEBAN	ESPAÑA	EU	GRANADA	1999
15.....	EL HIFNAWY	ARABIA SAUDÍ	AF	JEDDAH	1992
16.....	FERNANDEZ VIGO	ESPAÑA	EU	GALICIA	1991
17.....	FUKUDA	JAPON	AS	YOKYO	1983
18.....	GOICOLEA	ESPAÑA	EU	VIZCAYA	1995
19.....	GOLDSTEIN	USA	AM	MISSOURI	1993
20.....	GORDON	AFRICA	AF	LESOTHO	1981
21.....	GRAUR	RUMANIA	EU	LASSY	1995
22.....	GREY	GB	EU	BRISTOL	1986
23.....	GRILLO	ITALIA	EU	LIGURIA	1986

cont.

Nº	AUTOR	PAÍS	CONTINENTE	REGIÓN	AÑO PUBLIC
24.....	HAFFNER	MEJICO	AM.....		1988
25.....	HERIOT	AUSTRALIA	OC.....	NAURU.....	1983
26.....	HOWARD WILLIAMS	GB	EU.....	OXFORD	1985
27.....	HUREL	GB.....	EU		1995
28.....	JANSEN	PISES BAJOS	EU.....		1993
29.....	JERNELD	SUECIA	EU.....	ISLA DE GOTLAND	1984
30.....	JERNELD	SUECIA	EU.....	ISLA DE GOTLAND	1986
31.....	JERNELD	SUECIA	EU.....	ISLA DE GOTLAND	1987
32.....	KHOO.....	SINGAPORE	AS.....		1990
33.....	KLEIN R., (WESDR)...	USA	AM.....	WISCONSIN	1984
34.....	KLEIN R., (WESDR)...	USA	AM.....	WISCONSIN	1984
35.....	KLEIN R., (WESDR)...	USA	AM.....	WISCONSIN	1984
36.....	KLEIN R., (WESDR)...	USA	AM.....	WISCONSIN	1984
37.....	KLEIN R., (WESDR)...	USA	AM.....	WISCONSIN	1989
38.....	KLEIN R., (WESDR)...	USA	AM.....	WISCONSIN	1989
39.....	KLEIN R., (WESDR)...	USA	AM.....	WISCONSIN	1991
40.....	KLEIN R., (WESDR)...	USA	AM.....	WISCONSIN	1993
41.....	KLEIN S.....	ALEMANIA.....	EU		1986
42.....	KOHNER	GB.....	EU		1993
43.....	KOLLARTIS.....	USA	AM.....		1984
44.....	KUMPASKY	ALEMANIA.....	EU.....	BAVIERA.....	1992
45.....	LAATIKAINEN	FINLANDIA	EU		1993
46.....	LAZZARONI	ITALIA.....	EU		1989
47.....	MARKU	FINLANDIA	EU.....	KUOPIO.....	1987
48.....	MARSHALL	USA	AM.....	DENVER.....	1993
49.....	MARTÍN.....	ESPAÑA	EU.....	GALICIA/EXTREMADURA.....	1992
50.....	MC LEOD	GB.....	EU.....	MELTON.....	1988
51.....	MELLADO MELO	CHILE	AM.....	SANTIAGO	1989
52.....	MISELLI.....	ITALIA.....	EU.....	SCANDINIA	1993
53.....	MITCHELL.....	GB.....	EU.....	NRWCASTLE	1985
54.....	MOHAMMAD.....	PAKISTAN	AS.....	PESHAWAR	1992
55.....	MORIARTY	JAMAICA	AM.....	JAMAICA	1989
56.....	MOSS (wesdr)	USA	AM.....	WISCONSIN	1988
57.....	MOSS(wesdr)	USA	AM.....	WISCONSIN	1992
58.....	NIELSEN	DINAMARCA	EU.....	FALSTER ISLAND	1982
59.....	NIELSEN	DINAMARCA	EU.....	FALSTER ISLAND	1983
60.....	NIELSEN	DINAMARCA	EU.....	FALSTER ISLAND	1984
61.....	NIELSEN	DINAMARCA	EU.....	FALSTER ISLAND	1984

cont.

Nº	AUTOR	PAÍS	CONTINENTE	REGIÓN	AÑO PUBLIC
62.....	ORCHARD	GB.....	EU	PITTSBURGH.....	1990
63.....	OWENS.....	DINAMARCA	EU		1993
64.....	PALLARDO	ESPAÑA	EU	MADRID	1981
65.....	PATEL	GB.....	EU	LONDRES	1993
66.....	PINTO	PORTUGAL	EU		1992
67.....	R. KLEIN (BDES)	USA	AM.....	BEAVER DAM	1992
68.....	RAHI.....	ARABIA SAUDÍ.....	AF		1991
69.....	ROYSARKAR.....	INDIA	AS	CHANDIGAH	1993
70.....	SANDEZ.....	ESPAÑA	EU		1990
71.....	SEGATO	ITALIA	EU		1993
72.....	SIGISMONDI.....	ITALIA.....	EU		1992
73.....	SJDIE	EUROPA.....	EU		1993
74.....	SKELLI	IRLANDA	EU		1994
75.....	SPARROW.....	GB.....	EU	MELTON.....	1993
76.....	STEPHENSON.....	EUROPA.....	EU		1994
77.....	STRATTON	GB.....	EU		1994
78.....	WEITZMAN	ISRAEL	AF		1993
79.....	GARANZINI.....	ITALIA	EU	MILAN.....	1989
80.....	TAI.....	TAIWAN.....	AS	TAIPEI	1991
81.....	PERUSICOVA.....	CHECOSLOVAQUIA ..	EU	PRAGA.....	1993
82.....	MITCHELL.....	AUSTRALIA.....	OC.....	SYDNEY	1998
83.....	KHONER.....	U.K.....	EU	MULTICENTRICO	1998
84.....	DOWSE.....	MAURITIUS	AF	ISLA MAURICIO.....	1998

Nº	PERIODO ESTUDIO	NÚM. PACIENTES
1.....	80-85.....	701
2.....	80	568
3.....	85	2854
4.....	?	1160
5.....	>2 AÑOS	42 DIT
6.....		552 DNIT
7.....	10-12/83	2922
8.....	89-92	536 DNIT
9.....		1006

cont.

Nº	PERIODO ESTUDIO	NÚM. PACIENTES
10.....	80-82. > 4 AÑOS	996 I DIT/1370 II DIT+DNIT
11.....	1988	364
12.....	85-86	527 DNIT
13.....	662
14.....	1994-95	469
15.....	88-89	370
16.....	89	1179
17.....	60-81	2774
18.....	1994	1180
19.....	79-80. > 12 AÑOS	420 DIT
20.....	153	
21.....	220 DNIT
22.....	81	658
23.....	84-85	102 I+ 310 II
24.....	257DNIT MEJICANOS AMER.
.....	+56 DNIT MEJ. BLANCOS
25.....	82	1567
26.....	73-76. > 7 AÑOS	250 DNIT
27.....	91	1525
28.....	1-12 AÑOS	38 DIT
29.....	81-82	171 DIT
30.....	81-82	386 DIT
31.....	81-82	364 DIT + 139 DNIT
32.....	24 MESES	300
33.....	7/79-6/80	996 II DIT + 1370 II
34.....	7/79-6/80	996 I DIT 1370 II
35.....	7/79-6/80	1370 II
36.....	7/79-6/80	919 I DIT + 1121 II
37.....	7/79-6/80>4 AÑOS	1370 II DIT + DNIT
38.....	7/79-6/80>4 AÑOS	610 I DIT + 652 II
39.....	7/79-6/80>4 AÑOS	304 I DIT +346 II
40.....	7/79-6/80>4 AÑOS	693 I DIT+403 II DIT+471 II DNIT
41.....	960 TIPO II DIAB CON DIETA
42.....	82>8 AÑOS	2561 DNIT
43.....	82-83	624 DIT+DNIT RURAL
44.....	85	
45.....	88-89>4 AÑOS	80 DIT
46.....	470

cont.

Nº	PERIODO ESTUDIO	NÚM. PACIENTES
47.....	79-81	133 II NIT
48.....	1-9 AÑOS	277 DIT
49.....	500 GALIC+400 EXTREM
50.....	87	131 DIT
51.....	641
52.....	92	657
53.....	77-78>7AÑOS	1210
54.....	122 DNIT+28 DIT
55.....	85-87	158 (NEGROS)
56.....	79-80>4 AÑOS	891 I+485 II DIT + 502 II DNIT
57.....	79-80>4 AÑOS	891 I+485 II DIT + 502 II DNIT
58.....	79-80	227 DIT + 306 DNIT
59.....	79-80 > 1 AÑO	227 DIT + 306 DNIT
60.....	79-80 > 1 AÑO	227 DIT
61.....	79-80 > 1 AÑO	306 DNIT
62.....	1950-1980	657
63.....	236 DNIT
64.....	1000
65.....	77-80 > 10 AÑOS	47DIT + 56 DNIT
66.....	1302
67.....	9/87-5/88	50 DNIT
68.....	87DIT + 870 DNIT
69.....	> 6 MESES	60 DNIT
70.....	64 DIT + 436 DNIT
71.....	>5 AÑOS	1281
72.....	721
73.....	2479 DIT
74.....	
75.....	1991	215
76.....	2055
77.....	1978-1991>6 AÑOS	2078 DNIT
78.....	498
79.....	1983-1985	1160 (IT+NIT)
80.....	1978	219 TIPO II (NIT+IT)
81.....	1992	1443 TIPO I
82.....	1997	3654 TIPO II
83.....	2964 TIPO II
84.....	1992	6553 TIPO II

Nº	TIPO ESTUDIO	ORIGEN MUESTRA	TIPO EXAM. OFTAL.
1.....	REGISTRO.....	TERR	
2.....	TRANSVERSAL	HOSP	F
3.....	TRANSVERSAL	TERR+HOSP	OFA
4.....	TRANSVERSAL	HOSP. MULTICENTR.	O
5.....	PROSPECTIVO	HOSP	
6.....	TRANSVERSAL	HOSP	
7.....	TRANSVERSAL	TERR	
8.....	TRANSVERSAL	HOSP MULTIC.	OA
9.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF
10.....	PROSPECTIVO	TERR.....	OF
11.....	TRANSVERSAL	HOSP	O
12.....	TRANSVERSAL	TERR.....	O
13.....	TRANSVERSAL	HOSP	O
14.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OFA
15.....	TRANSVERSAL	HOSP	O
16.....	TRANSVERSAL	TERR	
17.....	TRANSVERSAL	HOSP	O
18.....	TRANSVERSAL	HOSP	OF
19.....	PROSPECTIVO	HOSP	OF
20.....	TRANSVERSAL	HOSP	O
21.....	TRANSVERSAL	HOSP	O
22.....	TRANSVERSAL	HOSP	O
23.....	TRANSVERSAL	HOSP	OA
24.....	TRANSVERSAL	HOSP	OF
25.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF
26.....	PROSPECTIVO	HOSP	OF
27.....	TRANSVERSAL	HOSP	
28.....	PROSPECTIVO	HOSP	OA
29.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OFA
30.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF
31.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF
32.....	PROSPECTIVO	TERR.....	O
33.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF
34.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF
35.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF
36.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF
37.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF

cont.

Nº	TIPO ESTUDIO	ORIGEN MUESTRA	TIPO EXAM. OFTAL.
38.....	PROSPECTIVO	TERR.....	OF
39.....	PROSPECTIVO	TERR.....	OF
40.....	PROSPECTIVO	TERR.....	OF
41.....	TRANSVERSAL	HOSP	OA
42.....	PROSPECTIVO	HOSP	OF
43.....	TRANSVERSAL	HOSP	O
44.....	REGISTRO.....	TERR	
45.....	PROSPECTIVO	HOSP	
46.....	TRANSVERSAL	HOSP	
47.....	TRANSVERSAL	HOSP	OFA
48.....	PROSPECTIVO	HOSP	OFA
49.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF
50.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF
51.....	TRANSVERSAL	HOSP	O
52.....	TRANSVERSAL	TERR	
53.....	PROSPECTIVO	HOSP	OFA
54.....	TRANSVERSAL	HOSP	O
55.....	TRANSVERSAL	HOSP	OFA
56.....	PROSPECTIVO	TERR.....	OF
57.....	PROSPECTIVO	TERR.....	OF
58.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF
59.....	PROSPECTIVO	TERR.....	OF
60.....	PROSPECTIVO	TERR.....	OF
61.....	PROSPECTIVO	TERR.....	OF
62.....	REGISTRO.....	HOSP	O
63.....	TRANSVERSAL	HOSP	OFA
64.....	TRANSVERSAL	HOSP	
65.....	PROSPECTIVO	HOSP	
66.....	TRANSVERSAL	HOSP	OFA
67.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OF
68.....	TRANSVERSAL	TERR.....	O
69.....	PROSPECTIVO	HOSP	OF
70.....	TRANSVERSAL	TERR.....	OFA
71.....	PROSPECTIVO	HOSP	
72.....	TRANSVERSAL	HOSP	OA
73.....	TRANSVERSAL	HOSP	OF
74.....	TRANSVERSAL	HOSP	OF

cont.

Nº	TIPO ESTUDIO	ORIGEN MUESTRA	TIPO EXAM. OFTAL.
75.....	REGISTRO.....	HOSP	OFA
76.....	TRANSVERSAL	HOSP	OF
77.....	PROSPECTIVO	HOSP	OF
78.....	TRANSVERSAL	HOSP	?
79.....	TRANSVERSO.....	HOSP	?
80.....	TRANSVERSO.....	TERR.....	?
81.....	TRANSVERSO.....	TERR.....	?
82.....	TRANSVERSO.....	TERR.....	OF
83.....	TRANSVERSO RANDOM.....	MULTICENTRICO	OF
84.....	TRANSVERSO.....	TERR.....	OF

En España los estudios son escasos. Destacan:

.- El de PALLARDO y col. que encuentra:

* en una población de 1.000 diabéticos (tipo I + II) de muestra hospitalaria una prevalencia de un 41,1%, distribuidas en:

.- 36,2% no proliferativas.

.- 4,9% Proliferativas.

* en una población hospitalaria de 500 diabéticos:

.- 11% en diabetes tipo I.

.- 82% diabetes de "la madurez".

.- 7% diabetes "senil".

.- SANDEZ Y COL.:

Publica en 1990 (Arch Soc. Esp. Oftal., 59:227-284) el primer estudio en población de 500 diabéticos no seleccionados (12% DIT-88% NIT). La prevalencia es:

.- 37,8% TOTAL.

.- 43,7% En los DIT.

.- 36,9% En los NIT.

En el estudio se analiza la prevalencia por grupos de edad.

El grupo de DIT corresponde al de diabéticos de tipo I (juvenil) exclusivamente

El grupo de DNIT corresponde al tipo II (insulinotratados o no)

.- FERNANDEZ VIGO:

En una población diabética en general:

- .- 44,7% de retinopatía.
- .- 5,3% de retinopatía proliferante.

En Diabéticos con retinopatía diabética:

- .- 61,8% en los insulinotratados.
- .- 37,5% en los tratados con hipoglucemiantes orales.

.- MARTÍN Y COL.

En su estudio publicado en 1992⁹³ compara la prevalencia de la RD en dos poblaciones no seleccionadas de diabéticos en Galicia y en Extremadura:

* 37,8% en Galicia:

- .- 43,7% en los DIT.
- .- 36,9% en los DNIT.

* 40,5% en Extremadura:

- .- 59,5% en los DIT.
- .- 30,1% en los DNIT.

.- GOICOLEA Y COL.

En su estudio con una población de 1.180 pacientes diabéticos de consultas externas de endocrinología, encuentra:

* 36% de RD en la diabetes de tipo I:

- .- 23% de retinopatía no proliferante.
- .- 12% de retinopatía proliferante.
- .- 1% de edema macular.

* 53% de RD en la diabetes de tipo II:

- .- 30% no proliferante.
- .- 19% Proliferante.
- .- 4% EDEMA macular.

.- ESTEBAN ORTEGA Y COL.⁹⁴

Reciente estudio transversal en una población de 469 diabéticos de más de 10 años de evolución del área norte de Granada. Se encuentra:

* Prevalencia de retinopatía en diabéticos insulinizados (tipo I y II): 85,3 %.

- * La mitad en diabéticos con antidiabéticos orales : 41,41%
- * Prevalencia global del 73,3% de la población estudiada
 - .- 16,8% presentaban una R.D. inicial
 - .- 29,4 % con R.D. pre-proliferante
 - .- 27,1% con R.D. proliferante

1.4 PREVALENCIA DE LA CEGUERA POR RETINOPATÍA DIABÉTICA

Los estudios procedentes de países industrializados, clasifican a la retinopatía diabética como la primera causa de ceguera debida a una enfermedad sistémica, y la segunda o tercera (según autores) de forma general. Es la primera causa de ceguera en la población trabajadora (20-55 años) en el Reino Unido⁹⁵, en USA^{96,97,98} y en España⁹⁹. La prevalencia aumenta paralelamente con la edad y con el tiempo de evolución de la diabetes. Sin tratamiento, un 50% de los pacientes con R.D. proliferante, abocan a una ceguera en un plazo de cinco años.¹⁰⁰

MAZZE y col., estimaron en 1.985, en 5.800 el número de nuevos casos de ceguera por R.D. que cada año se añadía a los 50.000 existentes en USA por esa razón.

BLANKENSHIP¹⁰¹ cifra en 8.000 el número de ceguerras al año por R.D. en USA en 1995.

Las causas de ceguera son las derivadas de una retinopatía diabética proliferante, edema macular, cataratas¹⁰² o glaucoma¹⁰³. El edema macular es la causa de ceguera más frecuente en diabéticos no insulino-tratados¹⁰⁴. Al menos el 50 % de diabéticos que desarrollan una

retinopatía diabética proliferante tienen la posibilidad de quedar ciegos en cinco años si no se instaura el tratamiento adecuado ^{105, 106},

Las cifras globales de prevalencia de la ceguera que se encuentran en la literatura, son difícilmente comparables debido a las características diferentes de la muestra.

El cuadro siguiente muestra el porcentaje de ceguera en los diferentes grupos de diabéticos estudiados:

Nº DE PACIENTES	AÑO	PAÍS- PROV.	AUTOR	% CEGUERA
2.922.....	1988.....	Italia	Cerulli.....	2,2
1.528.....	1991.....	GB.....	Hurel	4,9
1.370.....	1984.....	USA	R.Klein	1,6
821.....	1991.....	Galicia	Fdez Vigo.....	4,1
536.....	1982.....	Francia	Cathelineau.....	0,37
533.....	1982.....	Dinamarca.....	Nielsen	6,2
400.....	1992.....	Extremadura	Martin	3,7
364.....	1987.....	Suecia.....	Jerneld	1,4
131.....	1988.....	GB.....	Mc Leod	1,5
162.....	1993.....	Kuwait	Razzak.....	9,8

- * YAP¹⁰⁷, cifra en un 6,3% el total de cegueras por R.D. en su estudio.
- * HAROLD¹⁰⁸, cifra en un 10% la responsabilidad de la diabetes entre los nuevos ciegos de cualquier edad, y de un 20% entre 45 y 75 años.
- * En 1930, se cifraba en un 1% la causa de ceguera en USA debida a la diabetes ¹⁰⁹, y en 1960 la cifra se elevaba a un 15%.
- * Según BLANKENSHIP, el riesgo de ceguera es 25 veces superior en un paciente diabético, que en el que no lo es.

1.5 INCIDENCIA DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Los estudios de incidencia de la RD son relativamente escasos en la literatura. Mayor entre la población de diabéticos de tipo I que en los de tipo II.

Cabe destacar los estudios de:

- * El grupo de Wisconsin de KLEIN y col. encuentra una incidencia para un periodo de 4 años de un 59% en el grupo de diabéticos de tipo I.
- * NIELSEN y col. en la isla de Falster (Dinamarca) encuentra una incidencia de un 3,7% en un año para los DNIT.
- * DWYER¹¹⁰ encuentra una incidencia de 1,74% / año en una población de diabéticos II.
- * KIM¹¹⁰ y col. encuentran en Korea una incidencia de 44,4 / 1.000 diabéticos tipo II / año.
- * TUDOR y col.¹¹² encuentran diferencias en el mismo estudio entre la incidencia en americanos hispánicos (58,3/1000/año) y blancos no hispánicos (76.1/1.000/año).

1.6 FACTORES DE RIESGO DE LA R.D.

1.6.1 TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES

Los factores de riesgo intervienen frecuentemente asociados. Pueden actuar sobre la frecuencia global de la retinopatía, o sobre aspectos específicos de la misma, como pueden ser, la gravedad de la forma proliferante, edema macular, repercusión funcional, etc.

Sin duda la más importante de todas las variables, y la más estudiada.

* La **prevalencia** de la retinopatía diabética está íntimamente ligada a la duración de la diabetes.

Según cifras de Klein R.:

.-Diab. tipo I: La prevalencia es del 2% a los 2 años de evolución.

.-Diab tipo II: La prevalencia es del 98% a los 15 ó más años de evolución.

* La **severidad**¹¹³ sigue el mismo patrón:

.- 0% de RD proliferante en menos de 5 años de evolución.

.- 4% de RD proliferantes entre 9-10 años de evolución.

.- 26% entre 15-16 años de evolución.

.- 56% en personas con más de 20 años de evolución.

El descenso observado en los estudios de prevalencia de la **RD** proliferante a partir de los 35 años de evolución se interpreta como la consecuencia de la alta mortandad en este grupo.

Para un tiempo de evolución de la diabetes de dos años, los pacientes con diabetes tipo II, presentan una prevalencia más alta (23% IT / 20% NIT), que los de tipo I. Esto se interpreta como consecuencia de la dificultad en fechar con exactitud el principio de la enfermedad en los diabéticos de tipo II, o bien debido a diferencias de susceptibilidad de la retina a la enfermedad diabética, según la edad.

Desde el punto de vista de **edema macular**, su prevalencia ha sido igualmente demostrada como dependiente del tiempo de evolución según los estudios del grupo del W.E.S.D.R. No es encontrado en diabéticos de tipo I de menos de 5 años de evolución. Para un mismo periodo de evolución, los diabéticos de tipo II, presentan edema macular con más frecuencia. Para el mismo grado de edema, la agudeza visual, aparece peor en los diabéticos de tipo II que en los de tipo I.

1.6.2 EDAD

1.6.2.1 EN EL MOMENTO DE LA EXPLORACIÓN

Antes de la pubertad, independientemente del tiempo de duración de la diabetes, el riesgo de RD es inferior¹¹⁴. Después, la edad no es tan significativa, a igualdad de tiempo de evolución.

MERIMEE¹¹⁵ cree que los cambios hormonales y metabólicos propios de ésta edad, representarían un papel de protección frente a la retinopatía diabética.

HAFFNER y col.¹¹⁶ encuentran tasas de testosterona significativamente más altas en hombres diabéticos con retinopatía proliferante, que pudieran explicar la baja incidencia en la edad prepubertad.

Algunos estudios sugieren un importante incremento de la frecuencia de la RD con la edad, aunque a menudo no es considerada la variable “tiempo de evolución de la diabetes”.

1.6.2.2 EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES.

La edad en el momento del diagnóstico de la diabetes parece ser un factor de riesgo; aumenta conforme disminuye la edad. Esto parece ocurrir, tanto en el grado de retinopatía (MITCHEL / NIELSEN), como en de edema macular en los diabéticos de tipo II (KLEIN).

En el estudio de KOSTRABA y col.¹¹⁷, en una serie de 252 DMIT se encuentra una prevalencia mayor en los diagnosticados después de la pubertad con respecto a los diagnosticados antes, y se sugiere que los años de diabetes anteriores a la pubertad contribuyen mínimamente al pronóstico a largo plazo.

1.6.3 SEXO

* Klein y col. en su estudio del W.E.S.D.R. encuentran una posibilidad de RD 1,5 veces superior en hombres que en mujeres entre los diabéticos de tipo I. No así en los de tipo II. Aunque la explicación permanece incierta, WILLIAMSON y col.¹¹⁸ sugieren un posible papel de las hormonas sexuales en el desarrollo de las complicaciones crónicas asociadas a la diabetes.

* NIELSEN y col.¹¹⁹, sin embargo, constata una repercusión funcional más acusada en mujeres que en hombres.

* FERNÁNDEZ VIGO¹²⁰, constata un 70% de mujeres en la población de su estudio sobre prevalencia de la ceguera por R.D.

* JERNELD¹²¹, cifra la agudeza visual $< 1/10$ en 1,7% de hombres frente al 7% en las mujeres.

* MARSHALL¹²², recientemente, no encuentra diferencias significativas.

* GOLDSTEIN¹²³, constata una mayor tendencia evolutiva en la mujer.

* ORCHARD y col. del grupo de Pittsburgh¹²⁴, constatan una mayor prevalencia en mujeres para cortos periodos de evolución, y en hombres para periodos de evolución superior a 25 años. Todo ello para diabetes insulino-tratados.

1.6.4 TIPO DE DIABETES

En general, la diabetes de tipo I aparece a menudo como un factor de riesgo de la RD en la bibliografía revisada (ver resumen de las características de los 83 estudios revisados en el cuadro de la páginas 31 a 38). Son frecuentes los estudios donde no se considera la variable tratamiento con insulina de forma independiente a la de tipo de diabetes, por lo que a menudo se confunden. Esta característica es particularmente importante si se tiene en cuenta la opinión de algunos autores para los que el tratamiento con insulina, más que la enfermedad diabética tipo I, constituiría el factor de riesgo.

Desde un punto de vista exclusivamente de repercusión funcional, las cifras aportadas por el estudio de FERNÁNDEZ VIGO son:

- * En la diabetes de tipo I:
 - .- 79,5% con una agudeza visual superior a 7/10
 - .- 6,0% inferior a 1/10
- * En la diabetes de tipo II:
 - .- 57,6% con una agudeza visual superior a 7/10
 - .- 5,5% inferior a 1/10

1.6.5 CONTROL METABÓLICO

1.6.5.1 EVOLUCIÓN EN SU CONOCIMIENTO

Desde que se tuvo conocimiento de la relación entre diabetes y glucemia, y puesto que ambas formas, insulino y no insulino tratado, comparten una hiperglucemia como principal característica metabólica, se sospechó que existía una relación entre el nivel de control metabólico y la gravedad de las complicaciones. En 1967 DUKE ELDER¹²⁵ describía la retinopatía diabética como una enfermedad “no preventiva” y “relativamente intratable”. Un año más tarde, the Airlie House Symposium, en respuesta al creciente aumento de lo que era la principal causa de ceguera en USA, reúne más de 50 clínicos en un intento de desarrollo de un programa consensual de estudio y control del problema, empezando por definir terminología y clasificación^{126,127}. En los últimos años, se han desarrollado métodos de autocontrol de la glucemia, así como técnicas de insulino terapia intensiva, diseñadas para alcanzar niveles de glucemia óptima que pudieran permitir atrasar, prevenir o regresar algunas complicaciones de la diabetes.

Los estudios iniciales diseñados para determinar si la insulino terapia intensiva reducía o no la mortalidad relacionada con las complicaciones diabéticas no mostraron resultados estadísticos consistentes en cuanto a neuropatía, nefropatía o retinopatía, al cabo de entre 8 meses y 4 años^{128, 129, 130, 131}. El estudio de KROK y el de Oxford no mostró ni reversibilidad, ni enlentecimiento en la evolución de las retinopatías diabéticas de los individuos implicados. Los estudios de STENO y del grupo de Oslo, mostraron reducciones en la progresión de la retinopatía, pero poco significativas. Estos resultados decepcionantes, fueron explicados inicialmente por las características de la muestra a estudio, o por los cortos periodos de seguimiento.

No fue hasta la publicación del D.C.C.T.^{132 133 134 135 136} (Diabetes Control and Complications Trial), realizado por investigadores de 29 centros en USA y Canadá coordinados por el National Institute of Diabetes, cuando se pudo asegurar que la terapia intensiva y el control metabólico representan un papel fundamental en la evolución de las complicaciones de la diabetes.

Este estudio randomizado incluye 1.441 pacientes diabéticos de tipo I de edades entre 13 y 39 años, distribuidos de la forma siguiente:

- 1.- Grupo de intervención primaria:
 - .- 726 pacientes insulino-tratados / desde hace 1-5 años /Sin retinopatía.
- 2.- Grupo de intervención secundaria:
 - .- 715 pacientes insulino-tratados / desde hace 1-15 años /Retinopatía leve.

Se observó que un tratamiento intensivo con insulina redujo el riesgo de desarrollo de la retinopatía diabética de un 76% (intervalo de confianza de 62 a 85%) comparado con un tratamiento convencional durante un tiempo de seguimiento de 6,5 años. En el grupo de intervención secundaria, un tratamiento de insulina intensiva reduce la progresión de la retinopatía de un 54% (intervalo de confianza 39 a 66%) y el desarrollo de una retinopatía no proliferante severa o de una forma proliferante de 47%. A lo largo de todo el estudio, puede observarse una marcada diferencia entre la incidencia acumulada y la progresión de la retinopatía. Los resultados del estudio del DCCT, sugieren que las ventajas del tratamiento intensivo con insulina superan los inconvenientes. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el grupo de estudio hace referencia a diabéticos de tipo I, y la prudencia en cuanto a la extensión de las conclusiones a diabéticos de tipo II, o no insulino-tratados debe de ser rigurosa^{137, 138}.

Otros estudios epidemiológicos como el del grupo de Pittsburgh¹³⁹ confirman que los grupos de sujetos diabéticos insulino-tratados sin complicaciones al cabo de 25 años de evolución se caracterizan por un mejor perfil lipídico, control tensional y considerable tasa baja de HB A1C.

Por otro lado, el edema macular presente en el 10% de todos los diabéticos, y en el 30% al cabo de 20 años, puede responder favorablemente al control glicémico estrecho así como a la corrección de anomalías sistémicas asociadas¹⁴⁰

Estudios como los llevados a cabo en Inglaterra por el U.K.P.D.S.¹⁴¹, han puesto en evidencia la relación entre el estrecho control glucémico y el riesgo de complicaciones en pacientes diabéticos de tipo II.^{142, 143}

1.6.5.2 FACTORES DE CONTROL METABÓLICO

1.6.5.2.1 GLUCEMIA

El grupo del W.E.S.D.R.¹⁴⁴ encontró una relación significativa entre la incidencia de la maculopatía diabética en cuatro años y la glucemia.

SÁNCHEZ y col.¹⁴⁵, encontró un 11,2% de retinopatías diabéticas cuando la glucemia es inferior a 1,5 gr/l y un 23,4% cuando ésta es superior a 3,00 gr/l.

En el estudio de BONTEMPELLI¹⁴⁶, referente a diabetes no insulinotratada, se encuentra un 33,3% de R.D. en los pacientes con glucemias inferiores a 1,2 gr./l y un 40,9% si éstas son superiores a 2,40 gr./l.

FUKUDA refiere un 30,1% de R.D. en glucemias controladas y 55% en descontroladas. Por otro lado y según éste estudio, los episodios de hipoglucemia serían nefastos a largo plazo. Aunque éste concepto deberá de ser confirmado, se recomienda no intentar normalizar la glucemia demasiado rápidamente en un diabético que ya presenta una retinopatía preproliferante.

Los datos proporcionados por el DCCT indicaron que una terapia intensiva de la diabetes retrasa el inicio y enlentece la progresión de la retinopatía diabética inicial, de la misma manera que disminuye la frecuencia de progresión hacia formas severas.

1.6.5.2.2 HEMOGLOBINA A1C

La mayoría de los autores encuentran una relación positiva entre los niveles de HB A1C y la severidad de la retinopatía^{147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157}

* Para KLEIN:

- .- En diab. tipo II, la prevalencia del edema de macular es de 3,5% cuando HB A1C está en el primer cuartil.
- .- 9,6% si está en el último (O.R.= 2,74, p< 0,05).

- * JANSEN no observa ninguna evolución de lesiones elementales si la HBA1c se mantiene por debajo del 8%.
- * GOLDSTEIN detecta una R.D. 2 años antes en DIT con HBA1C por encima de 9% que si se mantiene por debajo de 7,5%.
- * MOSS la relaciona con la pérdida de la función visual.

En definitiva, la tasa de HB A1C parece ser un factor de riesgo importante. MARSHALL insiste sobre la importancia de estudiar para cada paciente el conjunto de valores de HBA1C conocidos durante el periodo de vigilancia y no solamente la más reciente.

1.6.6 TRATAMIENTO CON INSULINA

Hace referencia a todos los diabéticos de tipo I y a una parte de los de tipo II.

La retinopatía diabética tiene una mayor incidencia en los insulinotratados que en los no insulino tratados, independientemente del tipo de diabetes I o II.

* KOLLARTIS no encuentra en su serie estudiada ninguna R.D. proliferante en los pacientes sin tratamiento con insulina, y un 20% en los insulinotratados.

* KLEIN constata en el grupo de diabéticos de tipo II:

.- 39% de	RD en IT de 0-4 años de evolución de la diab.		
.- 28,5%	RD en NIT	“	“
.- 60%	RD en IT de 5-14	“	
.- 47%	RD en NIT	“	“
.- 84%	RD en IT de > 15 años		“
.- 57%	RD en NIT	“	“

* FERNÁNDEZ VIGO ¹⁵⁸ encuentra en su estudio sobre ceguera en la diabetes un 4,1% en los tratados con hipoglucemiantes orales, frente a un 8,7% en el caso de los tratados con insulina.

* ROYSARKAR obtiene un resultado significativo para la progresión de la forma inicial a las preproliferante.

Para KOLLARTIS la razón de esta asociación insulina-agravación es explicada por las lesiones de vasculitis inmunógena inducidas por la insulina. Sin embargo para KLEIN, es debido al carácter de mayor gravedad que revisten las formas de diabetes que precisan de insulina, más que por la acción de la insulina. Se apoya en su afirmación, en el hecho de que en los diabéticos de tipo I, no encuentra ninguna relación según:

- .- Tipo de insulina utilizada.
- .- Número de inyecciones al día.
- .- Dosis empleada.

* LAURITZEN¹⁵⁹ constata una agravación de la R.D. en el primer año que sigue la puesta en funcionamiento de una bomba de insulina.

* JERNELD^{160, 161} encuentra un 56% de R.D. al cabo de 30 años de evolución en los insulino-tratados, frente a un 17% en los no insulino-tratados.

* NIELSEN¹⁶² encuentra una ceguera por R.D. en un 7,9% en diabetes insulino-tratados, frente a un 4,9% en no insulino-tratados.

* PALLARDO y col. encuentran también una incidencia más alta de RD en diabéticos insulino-tratados.

1.6.7 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Considerada por algunos autores como un factor de riesgo, y por otros como un factor más asociado a la diabetes, lo cierto es que la mayoría de los estudios epidemiológicos señalan una asociación negativa con respecto a la retinopatía diabética^{163, 164, 165}.

Por otro lado, los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de ser hipertensos^{166, 167}.

Para KLEIN¹⁶⁸, la presión arterial sistólica y diastólica tendrían una relación significativa para la evolución de una R.D. En éste estudio, los resultados son significativos estadísticamente únicamente para el grupo de pacientes con diabetes de tipo I.

NELSON y col¹⁶⁹ encuentran en su estudio en una población de indios Pyma (Arizona), una incidencia de R.D. proliferativa significativamente mayor en diabéticos hipertensos de tipo II que en los que no lo son,

JANKA y col¹⁷⁰, aseguran que una tensión arterial elevada es uno de los principales factores de riesgo para deterioro de una retinopatía diabética.

En el Joselin Study, el riesgo de progresión hacia formas más severas de R.D. aumenta exponencialmente con la tasa de HBA1C y fue muy diferente en pacientes con presión diastólica por debajo de 70 mm Hg con respecto a los superiores. Incluso se planteó la hipótesis de que una baja presión diastólica podía asociarse con algún mecanismo que pudiera proteger contra la progresión de las lesiones oculares.

El estudio randomizado más significativo en éstos momentos, diseñado para contestar a la pregunta de si el control de la presión arterial reduce el riesgo de macro y microangiopatía diabética, es el del U.K.P.D.S.¹⁷¹ (U.K. Prospective Diabetes Study Group), donde se estudian 4.297 pacientes diabéticos de tipo II durante una media de 8,4 años. En él se concluye que un estricto control de la hipertensión arterial en éste tipo de pacientes reduce de forma considerable el riesgo y gravedad de retinopatía diabética, así como de otras complicaciones. Se observa al cabo de 9 años de seguimiento un 47% de reducción del riesgo de empeorar 3 o más líneas del el optotipo del ETDRS en el grupo de pacientes con más estrecho control de la hipertensión ($p=0.004$).

Del mismo modo el control tensional tiene probablemente, un papel preventivo de maculopatía diabética, principal causa de afectación funcional visual entre la población de diabéticos de tipo II.

El tipo de tratamiento de la hipertensión puede influir en el desarrollo de la retinopatía diabética. Algunos estudios sugieren que los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina pueden tener un efecto benéfico directo sobre la progresión de la nefropatía¹⁷² y sobre la retinopatía diabética^{173, 174}. CHATURVEDI y col.¹⁷⁵ En un estudio clínico randomizado con Lisinopril sugiere que la inhibición del enzima de conversión que disminuye la presión arterial, fué el responsable de la reducción de la progresión de la retinopatía en pacientes diabéticos de tipo I no hipertensos.

Según el U.K.P.D.S.³⁹, sin embargo, no se observan diferencias estadísticas de riesgo ni de grado de retinopatía diabética en el grupo de pacientes tratados con inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (lisinopril, captopril) y el grupo de los tratados con atenolol (antagonista beta- adrenérgico)¹⁷⁶.

1.6.8 NEFROPATÍA

Las personas tratadas con insulina que presentan además, una proteinuria masiva, presentan un riesgo de desarrollar una R.D. proliferante 4 veces superior que sin ella¹⁷⁷. Esta constatación no es sorprendente puesto que la nefropatía diabética está asociada a anomalías de la función plaquetaria, de la viscosidad sanguínea y del metabolismo de los lípidos, factores todos ellos conocidos por representar un papel en la etiopatogenia de la retinopatía diabética.

PERUSIKOWA y col. encuentran una nefropatía 3,5 veces más frecuente entre los diabéticos con retinopatía que entre los que no la tienen.

La nefropatía no parece, sin embargo, contribuir al desarrollo de la retinopatía diabética inicial¹⁷⁸.

Estudios cruzados¹⁷⁹ han demostrado que la microalbuminuria, testigo de un estadio precoz de nefropatía, está estrechamente ligada al desarrollo de la retinopatía. Sin embargo, el grupo del W.E.S.D.R, no encuentra ésta asociación de forma significativa¹⁸⁰. KREMPF¹⁸¹ concluye que la microalbuminuria no es un marcador de la RD.

1.6.9 EMBARAZO

Hoy se considera el embarazo como un factor de riesgo en la evolución de una retinopatía diabética^{182, 183}.

Para RODMANN¹⁸⁴, la incidencia es de un 8% en embarazadas diabéticas.

Según B.E.K. KLEIN¹⁸⁵, el embarazo es un fuerte factor de progresión y severidad de la R.D.. Tras corrección de los niveles de

HBA1C, se encuentra un Odds Ratio de 2,3 como factor de riesgo de empeoramiento de una RD.

El empeoramiento es sobre todo significativo cuando ya existe previamente una R.D. avanzada, y no cuando es muy inicial¹⁸⁶ o inexistente.

1.6.10 OTROS FACTORES

1.6.10.1 TABACO

Implicación controvertida:

- * Encuentran una relación.:
PAETKAU y col.¹⁸⁷.
SIZONENKO¹⁸⁸.
- * MARSHALL obtiene un resultado significativo únicamente para el paso de la forma inicial a la preproliferativa.
- * KILEIN y col. no muestran ninguna relación significativa.
- * KINGLEY y col.¹⁸⁹ encuentran una relación entre la severidad de la retinopatía, la existencia de HTA y el tabaco en diabéticos insulino-tratados de larga evolución.

1.6.10.2 ALCOHOL

Cuestión poco estudiada:

- * El HIFNAWI no obtiene resultados concluyentes.
- * MOSS y col. observa una disminución de la frecuencia de prevalencia en la forma proliferante en el caso de los diabéticos de tipo I, hombres o mujeres.
Los factores que podrían explicarlo según él, serían:
 - .- Un aumento de la tasa de HDL.
 - .- Una disminución de la agregación plaquetaria.
 - .- Una disminución de la tasa sérica de fibrinógeno.
- * Sin embargo, el estudio de Pittsburgh encuentra una relación positiva. El consumo regular de alcohol daba tasas de prevalencia de R.D. más alta que entre los no consumidores ($P < 0,05$)
- * En el estudio del U.K.P.D.S.³⁰, se encuentra que el consumo de alcohol en hombres diabéticos de tipo II está relacionado con la gravedad de la retinopatía¹⁹⁰.

1.6.10.3 METABOLISMO LIPÍDICO

Colesterol total:

- * KLEIN encuentra una relación positiva en los diabéticos de tipo I y en los de tipo II insulino-dependientes ($p < 0.005$). En ambos grupos constata una relación directa entre la tasa de colesterol y los exudados duros de la retinopatía diabética.^{191, 192}
- * PATEL encuentra un resultado significativo para el paso de la forma inicial a la proliferante, así como en la evolución de la maculopatía.

HDL:

- * HOWARD WILLIAMS¹⁹³ analiza la repercusión general en 250 DNIT durante 7 años divididos en dos grupos, uno de ellos con régimen pobre en ácidos poli-insaturados. El resultado fue:
 - .- Un 40% de la muestra perdida.
 - .- Un eventual efecto protector del HDL.
- * El grupo de Wisconsin, en 4 años de seguimiento no encontró asociación significativa con la gravedad de la R.D.

Triglicéridos

- * El grupo del EDC de Pittsburgh¹⁹⁴ encuentra una asociación significativa entre la tasa de triglicéridos y la incidencia a dos años, así como de la progresión de la retinopatía.
- * Los datos más recientes publicados por el ETDRS sugieren que tasas elevadas de triglicéridos son un factor de riesgo de la retinopatía diabética proliferante¹⁹⁵.

1.6.10.4 ACTIVIDAD FÍSICA Y NIVEL OCUPACIONAL

Son pocos los estudios concluyentes a éste respecto^{196,197} C. KRISKA y col.¹⁹⁸ encuentran en un grupo de 628 diabéticos insulino-tratados que los hombres con altos niveles de actividad física tienen una prevalencia significativamente más baja de nefropatía y

neuropatía, pero no de retinopatía. No se demostró lo mismo para mujeres.

El estudio de CRUICKSHANKS del grupo de Wisconsin, concluye que niveles de actividad física alta puede asociarse con menor riesgo de R.D. proliferante en mujeres, mientras que en hombres no se encontró tal relación¹⁹⁹.

Los niveles de educación y ocupacionales, son sin duda factores importantes condicionantes del grado de cumplimiento de dieta, regularidad de tratamiento y de control de la enfermedad que pueden influir en el desarrollo de las complicaciones²⁰⁰.

1.6.10.5 GENÉTICA.

*Se ha sugerido que HLA-DR4 es un marcador de predisposición genética a la retinopatía diabética proliferante²⁰¹.

CRUICKSHANKS y col. realizaron un tipaje para HLA-A, B, C Y D.R. en su grupo de estudio, mediante modelos de regresión logística y con repetidas medidas. Personas con HLA-DRA4 que eran negativas para DR3 resultaron tener 5 veces más de probabilidad de tener retinopatía diabética proliferante que los negativos para ambos genes, después de ajustar otros potenciales factores de riesgo (OD= 5,43, 95% coeficiente de intervalo 1,04- 28,30).

*HLA-C2, AK-2 y MNSs-S fueron asociados positivamente con la R.D. proliferante.

*HLA-DR8 fue asociado inversamente con la complicación.

Estos datos sugieren que mecanismos inmunopatogénicos genéticamente determinados, pueden contribuir al desarrollo de la retinopatía diabética proliferante.

Por otro lado, algunos estudios sugieren una relación entre polimorfismos del DNA en la región 5 del gen de la insulina en el cromosoma 11 y el desarrollo de la microangiopatía diabética. De cualquier forma, los mecanismos fisiopatogénicos se desconocen.

1.7 FACTORES “PROTECTORES”

Entre los más conocidos ^{202, 203, 204}:

- .- Miopía fuerte (En el estudio de HOWARD WILLIAMS no encuentra tal relación).
- .- Atrofia corio-retiniana extensa.
- .- Atrofia óptica.
- .- Glaucoma crónico simple.
- .- Retinitis pigmentaria.
- .- Oclusión de la arteria central de la retina.
- .- Estenosis carotídea.

El Péptido C, no parece tener ninguna relación con el riesgo de desarrollar una retinopatía diabética²⁰⁵.

El tratamiento mediante la inhibición de la aldosa reductasa con Sorbinil, no demostró en el estudio llevado a cabo en 1990 por el “National Eye Institute”²⁰⁶, tras cuatro años de seguimiento de 497 pacientes randomizados, ninguna reducción significativa en la progresión de la retinopatía.

El tratamiento “protector” con salicilatos ha sido sugerida por algunos autores²⁰⁷, y la influencia de la Aspirina sobre la retinopatía diabética, fué uno de los objetivos del “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study”²⁰⁸. Las conclusiones fueron que su utilización en pacientes diabéticos no afecta a la progresión de la retinopatía hacia formas clínicas proliferativas. Por otro lado, la Aspirina tampoco aumentaría el riesgo de hemorragia en vítreo en pacientes con retinopatía diabética proliferante. En el mismo estudio, sin embargo, se observó un menor riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con Aspirina, y en él se dedujo que no existen contraindicaciones oculares al uso de la Aspirina, en pacientes diabéticos, cuando se requiera por causa cardio-vascular u otra.

En cuanto al tratamiento con antiagregantes plaquetarios, tres estudios randomizados han sido realizados hasta ahora por el “National Institute of Health” en USA. Ninguno demostró un efecto benéfico clínico.



2 . OBJETIVOS

A decorative L-shaped line consisting of a vertical segment on the right and a horizontal segment at the bottom, both in a dark gray color, framing the right side of the section header.

A / Estudio epidemiológico **descriptivo** para el conocimiento de la **tasa de prevalencia** en la población **general** de las comarcas de **Girona** de la **retinopatía diabética**, y de las lesiones oculares:

- .- Que la acompañan.
- .- Que la complican (RD Complicada).

B / Estudio epidemiológico **descriptivo** de la tasa de **prevalencia** de las complicaciones diabéticas **no oculares** en la misma muestra.

C / Estudio epidemiológico **analítico** con relación a la **retinopatía diabética**:

- .- Causal: Relación con los factores de riesgo.
- .- De las consecuencias:
 - Anatómicas.
 - Funcionales.

D / Evaluación del **grado de control** de los pacientes implicados:

- .- Metabólico.
- .- Oftalmológico.



3 . HIPOTESIS DE TRABAJO

A thin, dark gray L-shaped line is positioned to the right of the section header. It consists of a vertical line segment extending upwards and a horizontal line segment extending to the left, meeting at a right angle.

* La tasa de prevalencia de retinopatía diabética en las comarcas gironinas se supone entre un 10 y un 30% de la población diabética no seleccionada.

* La retinopatía diabética puede ser una de las complicaciones más precoces de la microangiopatía diabética.

* Los antecedentes familiares diabéticos parecen ser más frecuentes entre los individuos afectados de R.D., que entre los que no lo están.

* Los factores de riesgo para desarrollar una R.D. más importantes se cree que son:

- .- Tiempo de evolución de la diabetes.
- .- Tratamiento con insulina.
- .- Grado de control de la enfermedad.

* Los supuestos factores agravantes de la retinopatía diabética son:

- .- La coexistencia de una hipertensión arterial.
- .- La coexistencia de una nefropatía diabética.
- .- El embarazo.

* El alcance del tratamiento adecuado mediante fotocoagulación con LASER a toda la población diabética de las comarcas gironinas se sospecha optimizable.

* El control oftalmológico regular del paciente diabético se cree que tiene un papel importante en el control de la evolución de la enfermedad.

* Las diferencias de prevalencia pueden variar en función de las características de los diferentes tipos de población, según su residencia, y grado de alejamiento de los centros de asistencia.

* Se cree que hay un número indeterminado de pacientes diabéticos que escapan a los sistemas de detección de la retinopatía diabética existentes en el área de estudio.

* Se sospecha un déficit de los sistemas de prevención y control de la retinopatía diabética a diferentes niveles.

4 . MATERIAL Y MÉTODOS

A decorative L-shaped line consisting of a vertical segment on the right and a horizontal segment at the bottom, both in a light gray color, positioned to the right of the chapter title.

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio transversal de base poblacional en diabéticos.

4.2. POBLACIÓN DE REFERENCIA

4.2.1. UBICACIÓN GEOGRÁFICA DEL ESTUDIO

El ámbito territorial de la Región Sanitaria de Girona se estableció definitivamente en el decreto 114/ del 3 de mayo de 1994. La delimitación de las regiones sanitarias i sectores sanitarios de Servei Catalá de la Salut, comprenden los siguientes:

- .- Alt empordá.
- .- Baix empordá.
- .- Garrotxa.
- .- Gironés.
- .- Plá de L' Estany.
- .- Ripollés.
- .- Selva.

Estos sectores prácticamente coinciden con las comarcas de los mismos nombres.

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que hasta la entrada en vigor de tal decreto, la Región Sanitaria de Girona incluía también la comarca de La Cerdanya, por lo ésta comarca fue incluida en presente estudio.

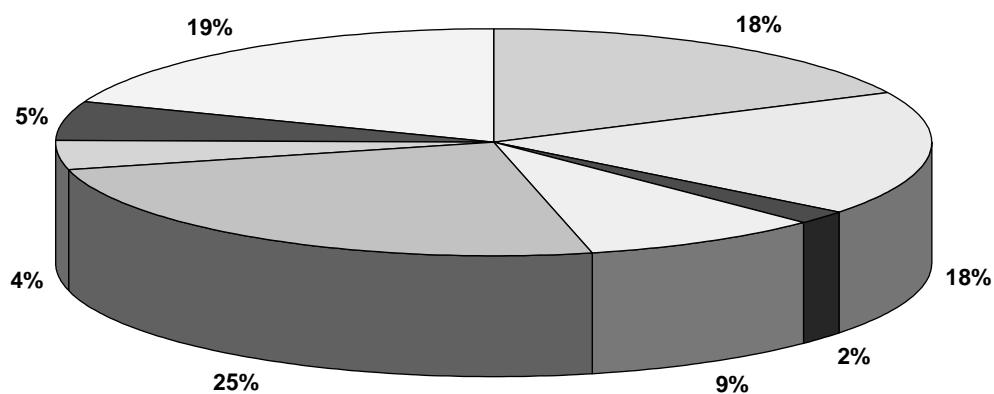
4.2.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

- .- Población total: 508.554 hab.:
 - * 252.476 Varones.
 - * 256.078 Mujeres.

La repartición de la población por comarcas era la siguiente²⁰⁹:

COMARCA	Nº MUNICIPIOS	POBLACIÓN
1.- ALT EMPORDÀ.....	68.....	90.755
2.- BAIX EMPORDÀ	36.....	89.930
3.- Cerdanya.....	11.....	9.666
4.- GARROTXA	21.....	46.060
5.- GIRONÉS	27.....	125.875
6.- L'ESTANY	11.....	21.072
7.- RIPOLLES.....	21.....	27.338
8.- SELVA.....	25.....	97.858

DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN



Alt Empordà Baix Empordà Cerdanya Garrotxa Gironés L'Estany Ripollès Selva

La distribución de la densidad de población en el momento del estudio era:

INTERVALOS DE POBLACIÓN	Nº DE MUNICIPIOS
DE 50.000 Habitantes.....	1
de 20.000 a 50.000.....	4
de 10.000 a 20.000.....	7
de 4.000 a 10.000.....	12
de 2.000 a 4.000.....	27
de 1.000 a 2.000.....	25
de 500 a 1.000.....	35
de 100 a 500.....	105
menos de 100.....	6

A la vista de estos resultados, aparece:

- * Que únicamente un municipio tiene más de 50.000 hab.
- * El marcado carácter rural de la muestra: $\frac{3}{4}$ partes de la muestra.
- * La mayor parte de los municipios son de menos de 500 habitantes.

4.2.3 INDICADORES SOCIODEMOGRAFICOS

Extensión.....	5.517 km ² .
Densidad de población.....	90 hab/ km ² .
Menores de 15 años.....	18,2%.
Mayores de 64 años.....	15,5%.
Esperanza de vida hombres.....	74,8 años.
Esperanza de vida mujeres.....	82 años.
Tasa de mortandad.....	8,9 def. año/ 1.000 h.
Tasa de natalidad.....	10,4 nac. año/ 1.000 h.
Saldo migratorio estimado.....	2,6 inmig. año/ 1.000 h
Grado de ocupación.....	89,2% del total de la pobl. activa.

* Datos obtenidos del Institut Català d'Estadística²¹⁰

Cabe destacar algunos caracteres particulares del área del estudio:

- .- La distribución de la población es bastante dispersa si se compara con el resto de Catalunya o del Estado Español.
- .- La población tiene una tendencia al aumento atribuido a un saldo migratorio positivo. Entre los flujos migratorios, a causa de la especial problemática sanitaria que presentan cabe mencionar el procedente del centro y norte de África.
- .- Existe una parte de población flotante considerable en el área de estudio. Tal variación es detectada no únicamente con relación a la temporada turística, sino fuera de ella.

4.3 MUESTREO

Se realizó un muestreo polietápico y sistemático por conglomerados. La muestra fue estratificada por tipo de población:

- * Urbana: Ciudad de Girona.
- * Semiurbana: Población dotada de Hospital comarcal.
- * Rural: El resto.

El numero de pacientes incluido en cada estrato fue proporcional al volumen de población de cada uno de los tres tipos de población.

El muestreo fue realizado en dos fases; en la primera, se seleccionaron los médicos de cabecera que se encargaron de la selección, en una segunda, de los pacientes diabéticos.

Los criterios de selección fueron:

A./ DE LOS MÉDICOS

Una vez calculado el tamaño de la muestra (500 pacientes), se seleccionaron 50 médicos de cabecera encargados de representar de forma imaginaria un grupo de población dentro de cual ellos ejercían su trabajo habitualmente. El procedimiento utilizado fue al azar por el método de tablas de números aleatorios.

B./ DE LOS PACIENTES

Proporcionalmente al tamaño del área geográfica representada, se le pidió a cada médico de cabecera registrar los datos de los X (número variable entre 5 y 20) primeros diabéticos que entrasen en su consulta, sin ninguna selección y por la razón que fuese: visita programada, de urgencia, para buscar recetas, etc., siempre y cuando cumpliesen los requisitos siguientes:

- .- Figurar en el censo de población en el área de influencia del médico de cabecera que realiza la visita en ese momento.
- .- Ser diabético del tipo que sea.

*** Definición:** Se ha considerado como diabético cualquier individuo que ha reunido cualquiera de las condiciones siguientes:

a/ Glucemia en ayunas mayor o igual a 140 mg /dl detectada en dos ocasiones.

b/ Glucemia después de sobrecarga oral de glucosa por encima de 200 mg/dl a las dos horas.

*** Clasificación:**

a/ Diabetes Mellitus:

- .- De tipo I.
- .- Tipo I Clásica.
- .- Tipo I autoinmune primaria.
- .- De tipo II.

b/ Diabetes secundaria.

c/ Intolerancia a la glucosa.

d/ Gestacional.

4.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

A partir de los datos de:

- * Censo de población: 508.000 habitantes.
- * Estimaciones de prevalencia de la diabetes en la región: Estimada en un 5%.
- * Se presumen en 25.000 el numero de diabéticos.

- * Prevalencia estimada global de retinopatía diabética entre un 10 y un 30%.

Se requieren 379 diabéticos para establecer dicha prevalencia con una precisión de más menos tres unidades porcentuales.

Se ha aplicado la corrección por finitud de la población. Se ha sobremuestreado un 25% para compensar las negativas a la participación, tanto de paciente como de médicos de cabecera.

Se calculó por tanto un total de 500 diabéticos.

4.5 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

4.5.1 RECOGIDA DE DATOS

La captación de los datos de la muestra se realizó entre enero de 1994 y noviembre de 1995.

Los pacientes una vez seleccionados e informados por el médico de cabecera, fueron convocados:

- a/** En el caso de los residentes en Cerdanya y Ripollés:
 - * Al Ambulatorio de Ripoll donde fue desplazado el equipo habitual del estudio.
 - * Los pacientes que precisaron estudio angiofluorográfico, fueron convocados al servicio de oftalmología del Hospital “Josep Trueta” de Girona.
- b/** En el caso del resto de las comarcas:
 - * Los pacientes fueron citados a consulta al Hospital “Josep Trueta” de Girona.

En todos los casos, se realizó:

- .- Examen oftalmológico:**
 - * Funcional.
 - * Agudeza visual mediante escala de SNELLEN.
 - * Visión de colores: Album Tritan de Ph Lanthony (LUNEAU S.A.).

- * Examen del segmento anterior con lámpara de hendidura Haag-Streit.
- * Tonometría por aplanación de Goldmann.
- * Biomicroscopia posterior con cristal de tres espejos.
- * Ecografía, si necesario.
- * Fluorografía, si retinopatía diabética manifiesta en el estudio biomicroscópico de segmento posterior, o bien:
 - .- En diabéticos tipo I de más de 10 años de evolución.
 - .- En diabéticos de tipo II de más de 5 años de evolución.

.- Examen por endocrinólogo:

- * Datos de la diabetes.
- * Índice de masa corporal.
- * Exploración de la neuropatía diabética.
- * Exploración de la nefropatía diabética.
- * Exploración cardiovascular con estudio Doppler.

.- Examen de laboratorio:

- * Sangre
- * Orina de 24 horas.

Al final de la exploración un informe con el estado de la situación actual y recomendaciones fue enviado al médico de cabecera y especialista si lo había.

4.5.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo expresando las variables continuas como media y desviaciones estándar o mediana (valores máximo y mínimo) según su distribución. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Se compararon las variables continuas con la t de Student, con la U de Mann-Whitney y con ANOVA o Krushall Wallis. Las variables categóricas se compararon con la X² o la prueba exacta de Fischer. Para más de dos categorías se utilizó el test de tendencia lineal de Mantel-Haenzel. Para el análisis de los factores de riesgo de retinopatía o edema macular, se realizó un estudio bivariado factor a factor. Las Odds Ratio (OR) ajustadas, con sus intervalos de confianza (IC) de los factores asociados a la retinopatía o maculopatía, se estimaron mediante regresión logística. Se incluyeron en el modelo

aquellas variables que presentaron una $p < 0,05$ en el análisis bivariado y aquellas que por su interés merecieron estar presentes. Las relaciones se consideraron significativas si el valor de p fue inferior a 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico BMDP²¹¹

4.6 VARIABLES ANALIZADAS

Los datos codificados numéricamente con vistas a su ulterior tratamiento informático, fueron los siguientes:

4.6.1 DATOS DEMOGRÁFICOS

- * NOMBRE.
- * EDAD.
- * SEXO.
- * DIRECCIÓN.
- * TELÉFONO.
- * PROCEDENCIA (nombre del medico de cabecera encargado de la selección).

4.6.2 ANTECEDENTES Y HáBITOS

4.6.2.1 ANTECEDENTES GENERALES CONOCIDOS:

- * VASCULARES.
- * NEFROLÓGICOS.
- * NEUROLÓGICOS.
- * VASCULARES.
- * EMBARAZOS / ABORTOS.

4.6.2.2 ANTECEDENTES OFTALMOLÓGICOS PERSONALES

- * RETINOPATÍA DIABÉTICA YA CONOCIDA.
- * GLAUCOMA.
- * CATARATA.
- * VASCULARES.
- * OTROS (Que justifiquen función visual).

* CIRUGÍAS PREVIAS:

- .- Glaucoma.
- .- Catarata.
- .- Retina.
- .- Vítreo.
- .- Otras.

4.6.2.3 ANTECEDENTES FAMILIARES DE RETINOPATÍA DIABÉTICA

- * ABUELOS.
- * PADRES.
- * HERMANOS.

4.6.2.4 TABACO:

- * Si fumador:
 - .- N° de cigarros al día actualmente
 - .- N ° años fumando
- * Si no fumador:
 - .- N° de cigarros al día en el pasado
 - .- N° años sin fumar

4.6.3. DATOS DE LA DIABETES

4.6.3.1 TIPO DE DIABETES

- * TIPO 1. Definida como:
 - .- Diabetes insulinotratada desde el principio.
 - .- Con un inicio antes de los 30 años.
- * TIPO II. Definida como:
 - .- Diabetes iniciada después de la edad de 30 años.
 - .- Tratada con insulina, con antidiabéticos orales, o mediante dieta hipoglucémica.

4.6.3.2. TIEMPO DE EVOLUCIÓN

4.6.3.3 EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE LA DIABETES

4.6.3.4 TIPO DE TRATAMIENTO EN CURSO:

- * Insulina.
- * Antidiabéticos orales.
- * Dieta.

4.6.3.5 FACULTATIVO QUE REALIZA EL CONTROL DE LA DIABETES:

- * Médico de cabecera.
- * Endocrinólogo.
- * Internista.

4.6.4. DATOS DE LA EXPLORACIÓN**4.6.4.1. NEFROLÓGICA:**

La nefropatía es clasificada inicialmente en grados según Moguensen:

- .- Grados 0 y 1 detectables únicamente por biopsia renal.
- .- Grado 2: Microalbuminuria < 300 mg en orina de 24 horas.
- .- Grado 3: Microalbuminuria entre 30 y 300 mg en orina de 24 horas.
- .- Grado 4: Microalbuminuria > 300 mg en orina de 24 horas.
- .- Grado 5: Creatinina en sangre > 3 mg./ml.

Para el análisis estadístico, sin embargo, se considerarán únicamente tres grupos:

- .- G1: Normoalbuminúricos. Correspondientes a los grados 1 y 2 de Moguensen.
- .- G2: Microalbuminúricos. Correspondiente al grado 3.
- .- G3: Macroalbuminúricos. Correspondiente al grado 4 y 5.

4.6.4.2. NEUROLÓGICA.

Una exploración neurológica fue realizada por un endocrinólogo, mediante examen clínico escandalizado, comportando:

*** Interrogatorio:**

- .- Parestesias.
- .- Tirones nocturnos en miembros inferiores.
- .- Gastroparesia.

- .- Diarrea.
- .- Impotencia.
- .- Eyaculación retrógrada.
- .- Vejiga neurógena.
- .- Parálisis facial.
- .- Parálisis oculomotora.

*** Exploración:**

- .- Reflejos rotulianos.
- .- Reflejos aquíleos.
- .- Sensibilidad vibratoria (diapasón).
- .- Sensibilidad táctil.
- .- Sistema vegetativo:
 - .- Taquicardia en reposo.
 - .- Hipotensión ortostática.
 - .- Amiotrofia cuádriceps.

Una neuropatía fue definida como la presencia de al menos dos de los siguientes criterios:

- .- Signos anormales motores o sensoriales.
- .- Síntomas de neuropatía.
- .- Reflejos tendinosos disminuidos.

4.6.4.3. VASCULAR

La exploración vascular, en similares condiciones que la neurológica, comportó:

*** Interrogatorio:**

- .- Dolor en reposo de miembros inferiores.
- .- Pies fríos.
- .- Claudicación intermitente:
 - .- A menos de 200 mts.
 - .- A más de 200 mts.
 - .- En las subidas.
- .- Antecedentes de amputaciones.

*** Exploración:**

- .- Pulso pedio.
- .- Pulso tibial.
- .- Pulso poplíteo.

- .- Pulso femoral.
- .- Soplo femoral.
- .- Presión arterial:
 - .- Miembros superiores: PMS.
 - .- Miembros inferiores: PMI.
- .- Relación PMS / PMI:
 - .- Normal: Menor o igual a 1.
 - .- Anormal: Mayor de 1.
- .- Estudio Eco-Dopler de miembros inferiores.

4.6.4.4. DATOS DE LABORATORIO

- .- GLUCEMIA BASAL. (mg/dl)
- .- HB A1C.
El método de determinación de la misma fue variado por el laboratorio en dos ocasiones durante el estudio. Para el análisis estadístico, ésta variable fue expresada en unidades de desviación estándar por encima de la media considerada como normal para cada periodo.
- .- CREATININA. (mgr/dl)
- .- TRIGLICÉRIDOS. (mgr/dl)
- .- HDL. (mgr/dl)
- .- LDL. (mgr/dl)
- .- COLESTEROL TOTAL. (mgr/dl)

4.6.4.5. DATOS DE LA EXPLORACIÓN OFTALMÓLOGA

- .- VISIÓN:
Numeración decimal según la escala de Snellen
- .- SENTIDO CROMÁTICO:
Según protocolos clásicos²¹², ²¹³, explorado con Album Tritan de Ph Lanthony (LUNEAU S.A.).

.- PRESIÓN INTRAOCULAR:

Tonometría por aplanación de Goldmann.

.- BIOMICROSCOPIA DEL SEGMENTO ANTERIOR.

Fueron registrados:

- * Problemas corneales.
- * Alteraciones de la estática cristaliniana.
- * Anomalías de la cámara anterior.
- * Uveitis activas o secuelas.
- * Síndrome Pseudoexfoliativo.
- * Albinismo.

.- CRISTALINO (Evaluado como parámetro independiente):

- * Normal para la edad.
- * Afaquia / Pseudofaquia.
- * Catarata que justifica agudeza visual.

.- RUBEOSIS DEL IRIS

- * Inexistente.
- * Rubeosis a presión normal.
- * Glaucoma neovascular.

.- DESPRENDIMIENTO POSTERIOR DE VÍTREO

- * Si.
- * No.

.- HEMOVÍTREO

- * Inexistente.
- * Tyndall hemático.
- * Hemovítreo denso.

.- RETINOPATÍA DIABÉTICA

Considerada la clasificación del “Diabetic Retinopathy Study” (DRS) y del “Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS)²¹⁴, se realiza una simplificación de la misma:

- * Inexistente.
- * Inicial (la correspondiente al “background retinopathy”).

Presencia de:

Microaneurismas.
Hemorragias intraretinianas limitadas.
Exudados.
Sin ningún signo de isquemia.

* Preproliferante.

Presencia de los signos existentes en el estadio anterior, además de:

- .- Venas dilatadas.
- .- Nódulos algodonosos.
- .- Áreas de isquemia periférica.
- .- Anomalías microvasculares intraretinianas: Capilares dilatados o telangiectásicos a modo de shunts entre arteriolas y vénulas, cuyo diagnóstico diferencial con una neovascularización intraretiniana se ha realizado mediante angiofluorografía.
- .- Hemorragias intraretinianas extensas.

* Proliferante

Presencia de alguno de los siguientes signos:

- .- Neovascularización papilar.
- .- Neovascularización retiniana.
- .- Neovascularización intravítrea.
- .- Hemorragias intravítreas.
- .- Proliferación fibrovascular.
- .- Desprendimiento de retina por tracción.
- .- Neovascularización del iris.

.- VITREORETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERANTE

Se ha codificado teniendo en cuenta las clasificaciones de la "Retina Society Committee"²¹⁵, y modificada por Kroll y col.²¹⁶.

- *A:** Cambios en el vítreo en el ámbito de la limitante posterior, a modo de proliferaciones fibrosas.
- *B:** Aumento de la retracción de la limitante posterior en zonas de adherencia vitreoretiniana, al origen de desprendimientos de retina traccionales localizados. Tendencia al arrugamiento radial de la mácula.
- *C:** Desprendimiento de retina traccionales de mayor extensión. Subclasificación según el número de cuadrantes afectados (del 1 al 4).
- *D:** Tracción retiniana masiva y retracción vítrea. Desprendimiento de retina regmatógeno a menudo asociado.

.- EDEMA MACULAR

Se consideran los siguientes tipo de edema macular:

- * Focal.
- * Cistoide.
- * Difuso.
- * Desprendimiento seroso del neuroepitelio retiniano.

4.6.5 DATOS CON RELACIÓN A LA CALIDAD DE CONTROL PREVIO

- .- NUMERO DE VISITAS, al oftalmólogo realizadas desde que el paciente conoce su diabetes.
- .- TIEMPO EN AÑOS, desde la última visita al oftalmólogo.
- .- ANGIOFUOROGRAFIAS, (número de) realizadas desde el diagnóstico de la diabetes.
- .- TIPO DE TRATAMIENTO CON LASER realizado hasta la fecha:
 - * Ninguno.
 - * Focal.
 - * Rejilla macular.
 - * Panfotocoagulación.
- .- Evaluación subjetiva por parte del paciente de la CALIDAD DE CONTROL que él mismo realiza (Dieta, autocontrol, revisiones médicas periódicas).
 - * Confiesa ser mala.
 - * Mediana.
 - * No podría hacerlo mejor.



5 . RESULTADOS

5.1 RESPUESTA

5.1.1 DE LOS MÉDICOS

- 29 / 50 Facilitaron los datos solicitados a la primera convocatoria.
- 7 / 50 Fueron substituidos por traslado del facultativo a otra plaza. Se empleó el mismo sistema de selección que la primera vez.
- 9 / 50 Manifestaron su intención de colaborar, pero lo hicieron de forma parcial.
- 3 / 50 Manifestaron su intención de colaborar, pero no se recibieron datos.
- 2 / 50 rehusaron colaboración desde el momento de la propuesta.

* En total, un 72% de los médicos de cabecera solicitados, colaboraron muy satisfactoriamente en el estudio.

5.1.2 DE LOS PACIENTES

- 346 / 500 Se presentaron a la cita y se pudieron recoger los datos previstos.
- 55 / 500 No acudieron a la cita. Fueron recogidos por teléfono los datos referentes a las características generales de su diabetes (tipo de diabetes, tiempo de evolución, tratamiento en curso) y el área geográfica de residencia. Este grupo fue sustituido por otro de iguales características en cuanto a la enfermedad y al área geográfica de origen. Éste sector de la muestra, no fue considerado para la evaluación de los resultados de epidemiología descriptiva (prevalencia global), pero sí para el estudio analítico.

8 / 500 Cambios de residencia entre el tiempo de la selección por el médico de cabecera y la convocatoria a exploración.

2 / 500 Defunciones.

29 / 500 Rehusaron participación en el momento de la cita.

60 / 500 No se presentaron a la cita, a pesar de ser contactados en repetidas ocasiones por teléfono, o correo.

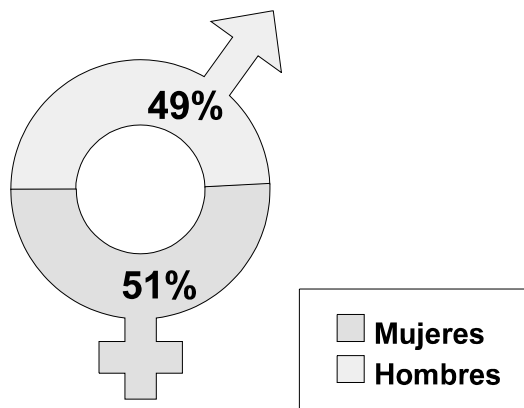
* En total un 70% de la muestra seleccionada colaboró muy satisfactoriamente.

* Un 80% de la muestra modificada fue explorada.

5.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

5.2.1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HOMBRES	171	49,4%
MUJERES	175	50,6%

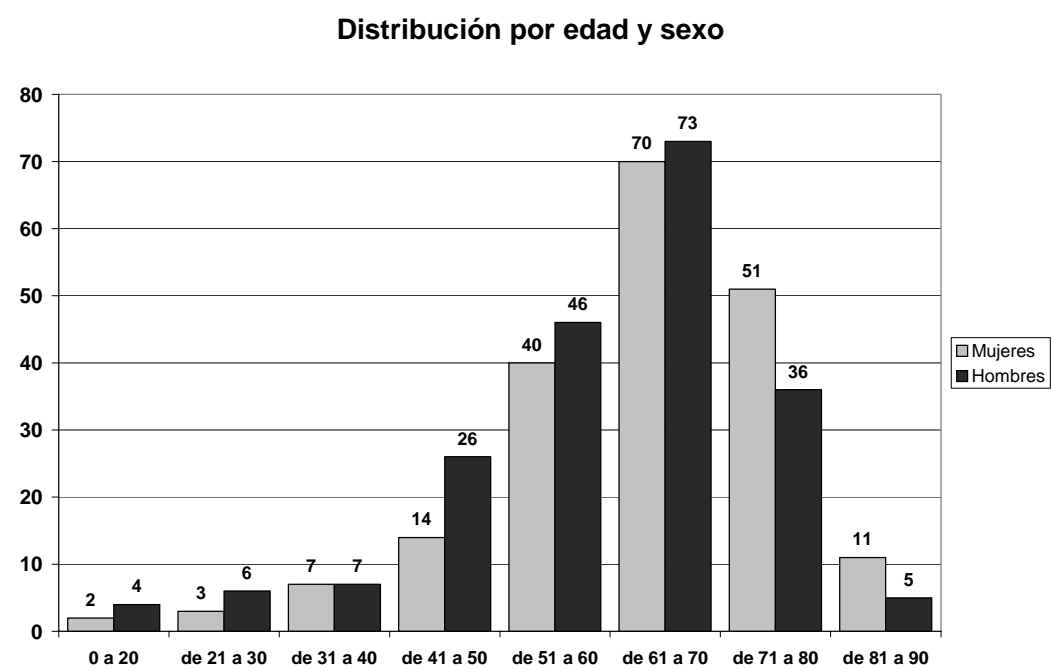


5.2.2. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD

- .- El mayor grupo de edad es el comprendido entre los 60 y los 70 años.
- .- La media de edad es de 63,5 años
- .- La desviación estándar es de 11,6.
- .- La moda es de 70.
- .- Mínimo: 18.
- .- Máximo: 90.
- .- 25% el: 58.
- .- 75% el: 71.

¡Error!Vínculo no válido.

5.2.3 DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO



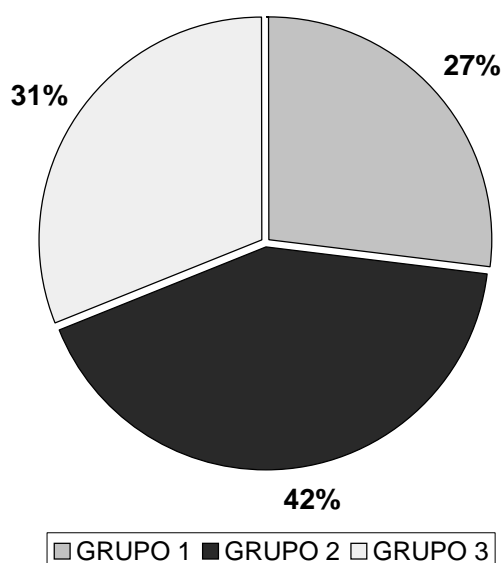
	HOMBRES	MUJERES
< a 20	4	2
DE 21 A 30	6	3
DE 31 A 40	7	7
DE 41 A 50	26	14
DE 51 A 60	46	40
DE 61 A 70	73	70
DE 71 A 80	36	51
DE 81 A 90	5	11
TOTAL	203	198

5.2.4. DISTRIBUCIÓN SEGÚN CARACTERÍSTICAS DE LA RESIDENCIA.

GRUPO

1	93	Vivían en Girona capital.
2	145	Vivían en un área rural a menos de 10 km de un hospital comarcal.
3	108	Vivían a más de 10 Km de un hospital comarcal.

Características de la residencia



* Se observa una distribución homogénea entre los tres tipos de población estudiada según su grado de población. La clasificación se realizó atendiendo al nivel de asistencia sanitaria más próxima al lugar de residencia.

5.3 CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES

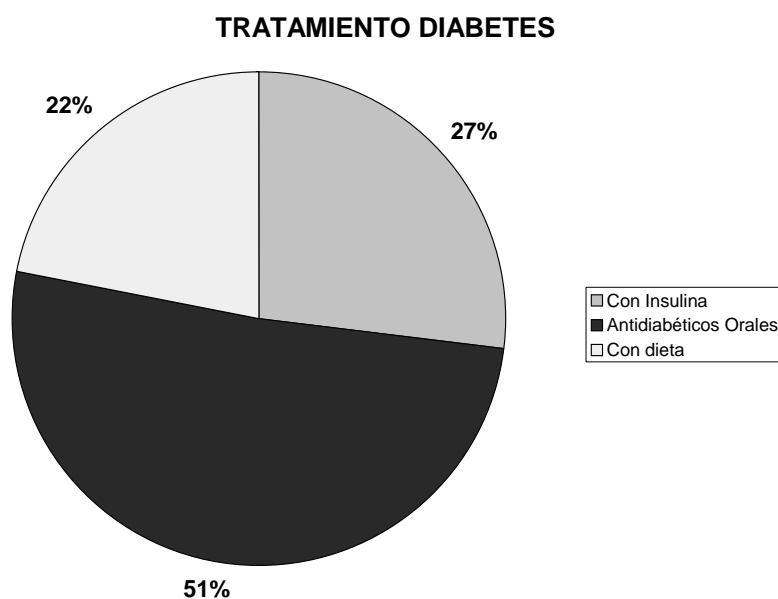
5.3.1 TIPO DE DIABETES

TIPO	FRECUENCIA	%	95% INTERV. DE CONF.
1	21	6,1.....	3,9% - 9,3%
2	323	93,4.....	90,1% - 95,6%
SECUNDARIA*	2	0,6.....	0,1% - 2,3%

* Dado el bajo número de diabéticos secundarios, y las cifras del intervalo de confianza, fueron eliminados de los análisis descriptivos.

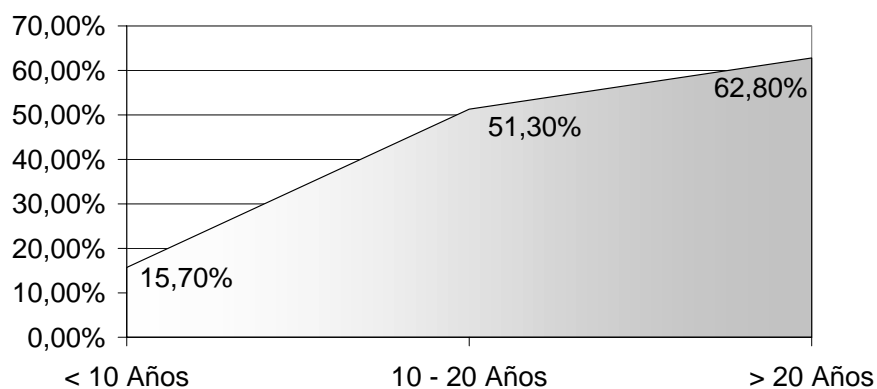
5.3.2. SEGÚN EL TRATAMIENTO (total de la muestra)

A.....	CON INSULINA	93	26,9%
B.....	ANTIDIABETICOS ORALES	177	51,2%
C.....	CON DIETA	76	22,0%



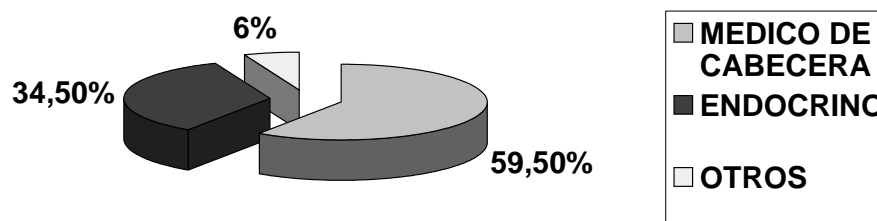
5.3.3. TIEMPO DE EVOLUCIÓN (en años)

CON R.D.



5.3.4. CARACTERÍSTICAS DEL MEDICO QUE CONTROLA LA ENFERMEDAD

MEDICO CONTROL	
MEDICO DE CABECERA	59,50%
ENDOCRINOLOGO	34,50%
OTROS	6%



5.4 ANTECEDENTES DE MACRO/MICROANGIOPATÍA DIABÉTICA NO OCULAR

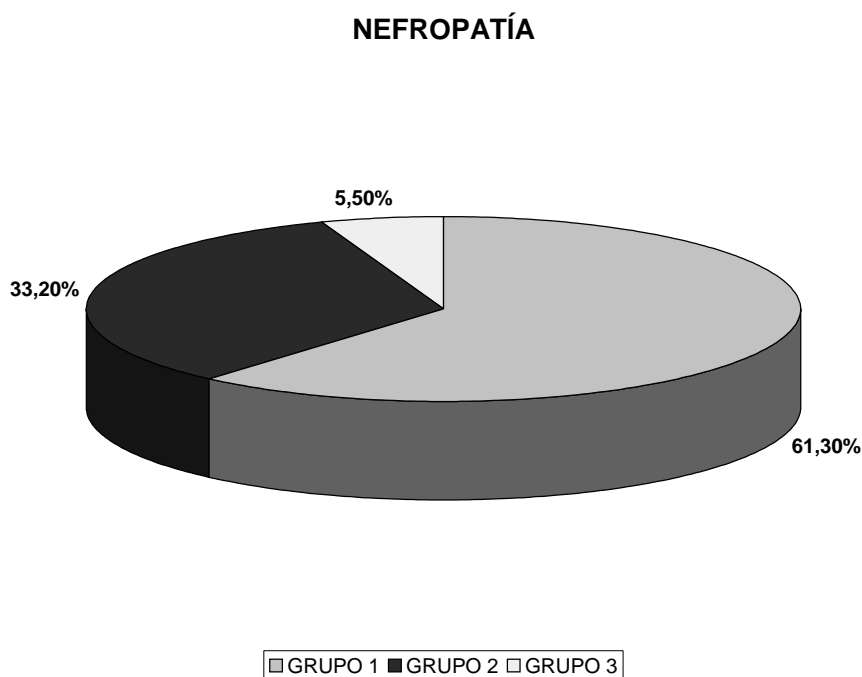
5.4.1. NEFROPATÍA

61,3% Grupo 1: No presentaron ningún antecedente de nefropatía clínica.

38,7% Presentaban algún antecedente

.- Grupo 2: 33,2% con microalbuminuria.

.- Grupo 3: 5,5% macroalbuminúricos.



5.4.2. NEUROPATIA

66,5% No presentaron antecedentes de neuropatía

33,5% Si presentaron algún grado de neuropatía entre los antecedentes

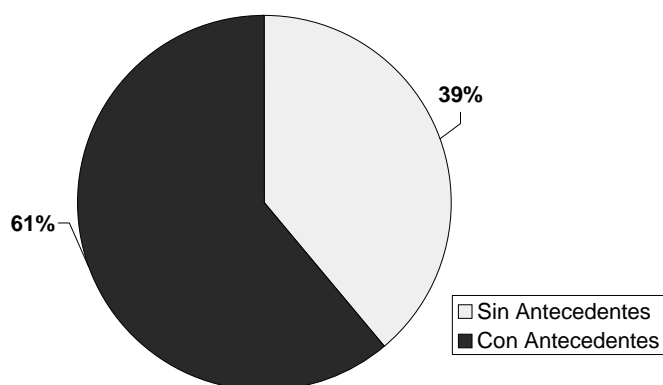
5.4.3. MACROANGIOPATIA

39% Sin antecedentes

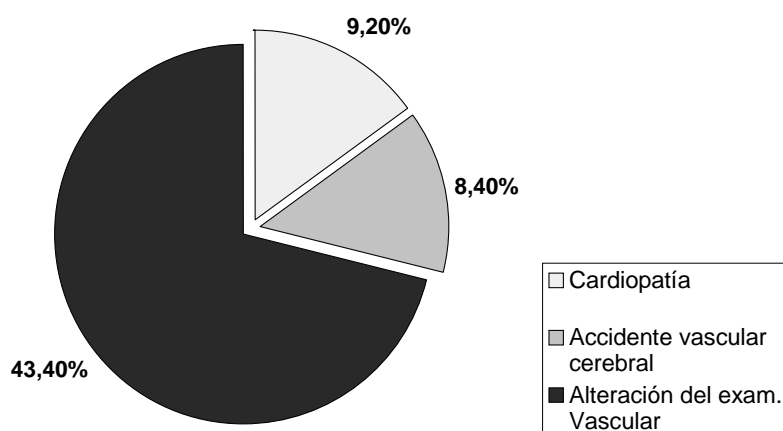
61% Antecedentes de:

- .- Cardiopatía:.....9,2%
- .- Accidente Vascular Cerebral:8,4%
- .- Alteración del exam. vascular:43,4%

Macroangiopatía



Con Antecedentes (61%)



5.5 EXISTENCIA DE ANTECEDENTES OFTALMOLÓGICOS

5.5.1. RETINOPATÍA DIABÉTICA

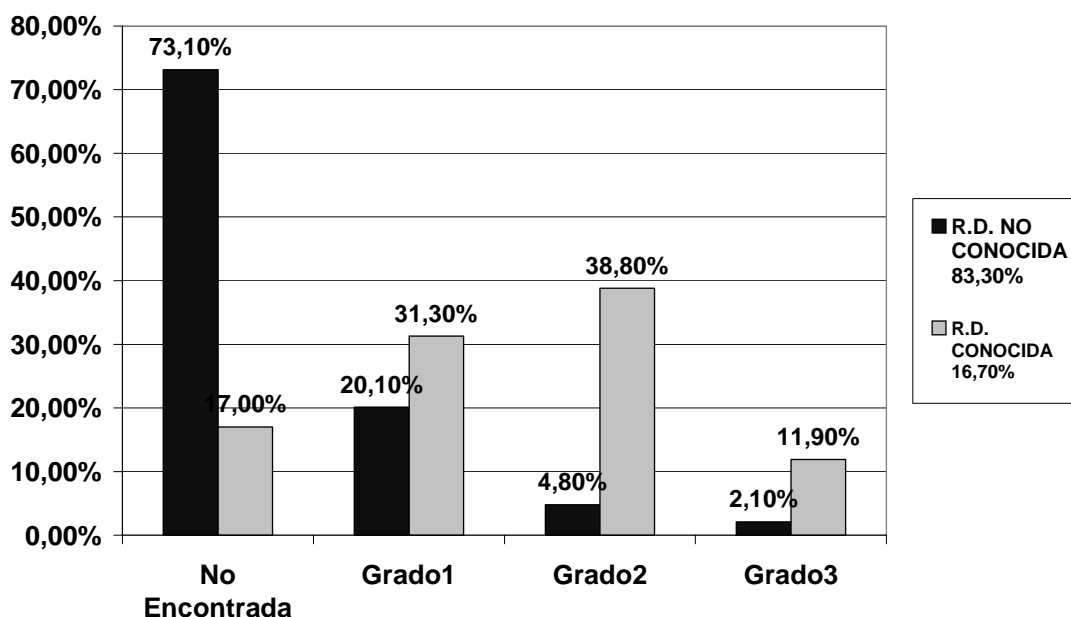
5.5.1.1. CONOCIDA EN EL PACIENTE

- * 83,3%: Refieren no conocer la existencia de una R.D. De ellos:
 - 73,1%: Efectivamente, no se detecta tras la exploración.
 - 26,9%: Se detecta una R.D.:
 - 20,1% son de grado 1.
 - 4,8% son de grado 2.
 - 2,1% son de grado 3.

- * 16,7%: Refieren conocer la existencia de una R.D.. De ellos
 - 17,0%: No se encontró ningún indicio de R.D.
 - 82,1%: Si que fue encontrada. De éstos:
 - 31,3% fue de grado 1.
 - 38,8% fue de grado 2.
 - 11,9% fue de grado 3.

$$\chi^2 < 0,001$$

Relación conocimiento previo/hallazgo



5.5.1.2. CONOCIDA EN LA FAMILIA

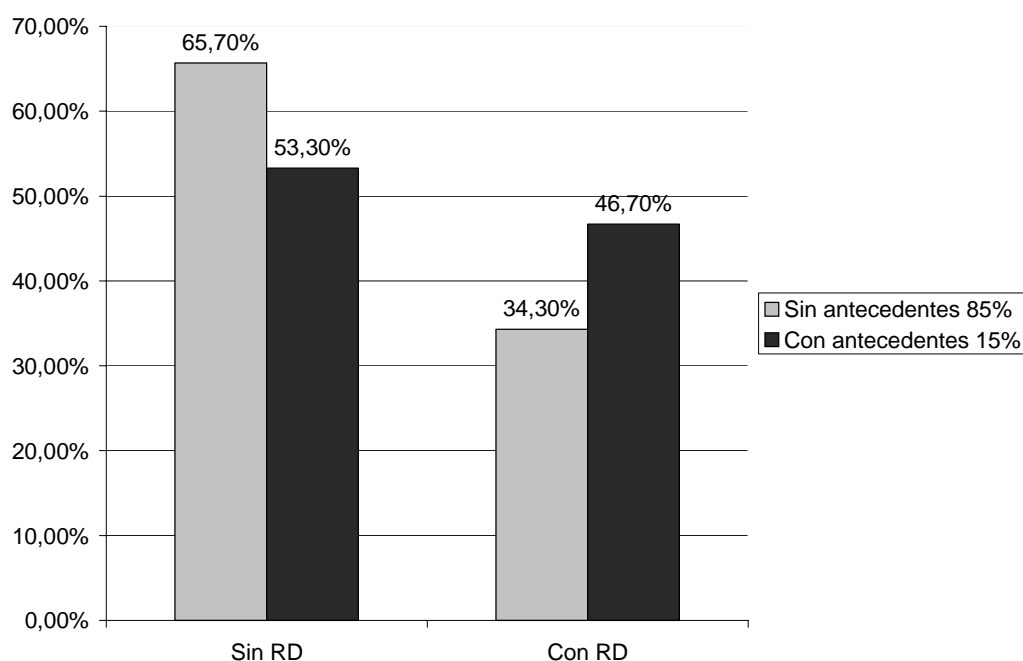
.- No existían antecedentes en la familia en el 85% de la muestra, de los cuales:

- * 65,7% No presentaban R.D.
- * 34,3% Presentaban R.D.

.- Existían antecedentes de R.D. en la familia en el 15% de la muestra, de los cuales:

- * 53,3% No presentaban R.D.
- * 46,7% Presentaban R.D.

$\chi^2=0,046$



5.5.2. GLAUCOMA

- .- 96,8% Sin glaucoma.
- .- 3,2% Con algún tipo de glaucoma.

5.5.3. CATARATA

- .- 93,0% Sin catarata.
- .- 7,0% Con algún tipo de catarata.

5.5.4. COMPLICACIONES VASCULARES

.-97,5% Sin.

.-2,5% Con.

5.5.5. OTRAS PATOLOGÍAS OCULARES

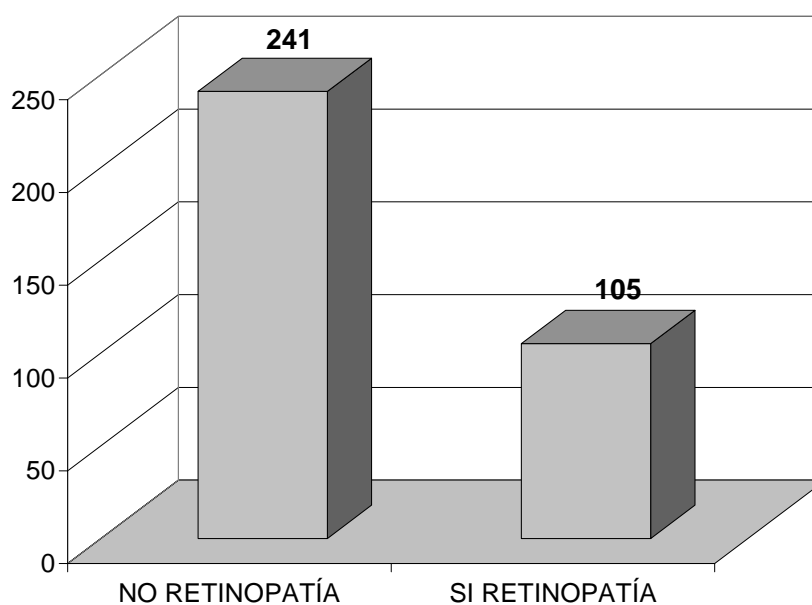
.-87,3% Sin.

.-12,7% Con.

5.6. PREVALENCIA DE LA RETINOPATIA DIABÉTICA

5.6.1. DEL TOTAL DE LA MUESTRA:

GRUPO	CASOS	%	95% INT. DE CONF
No R.D.	241	69,7	64,5% - 74,4%
R.D.	105	30,3	25,6% - 35,5%



5.6.2. GRADO DE R.D.

GRADO	CASOS	% RETINOPATIAS	95% INT. DE CONF
0	241	69,7	64,5% - 74,4%
1	67	19,4	15,4% - 24,0%
2	29	8,4	5,8% - 1,9%
3	9	2,6	1,3% - 5,1%

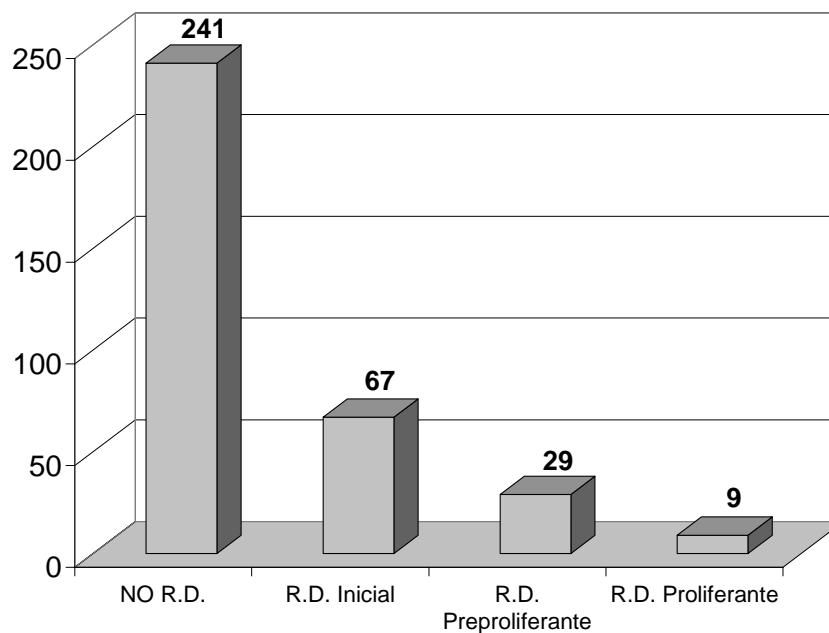
Los grados corresponden a:

0: Inexistente.

1: R.D. inicial.

2: R.D. Preproliferante.

3: R.D. Proliferante.



* No se observa diferencia significativa en la frecuencia de R.D. entre el ojo derecho y el ojo izquierdo.

5.6.3 EDEMA MACULAR GLOBAL

* 75,6% de la muestra no presentaron ningún tipo de edema macular

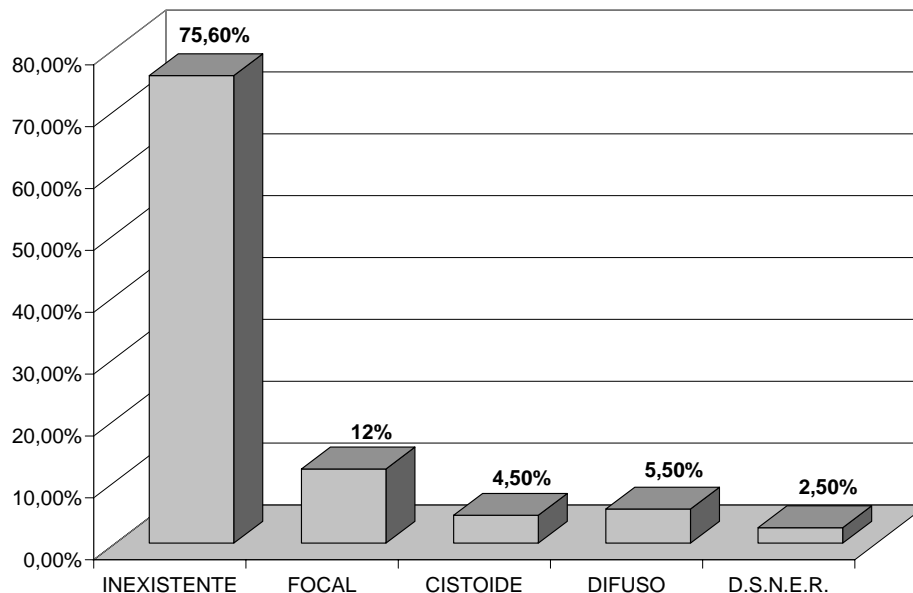
* 24,4% presentaron algún grado de edema macular.

$p < 0,001$

5.6.4 CARACTERÍSTICAS DEL EDEMA MACULAR

TIPO DE E.M.	%	95% INT. DE CONF.
SIN EDEMA.....	75,6	77,2% - 85,6%
FOCAL	12,0	7,5% - 14,2%
CISTOIDE	4,5	0,7% - 3,9%
DIFUSO.....	5,5	2,3% - 6,9%
D.S.N.E.R.*	2,5	0,9% - 4,3%

*D.S.N.E.R.: Desprendimiento seroso del neuroepitelio retiniano



- No se observan diferencias significativas en la frecuencia de edema macular global ni por grados entre ojo derecho y ojo izquierdo.

5.7 RELACIÓN DE LA R.D. CON FACTORES GEOGRÁFICOS

5.7.1. POR COMARCAS

No se observa significación estadística en el análisis de la distribución de la R.D. por comarcas ($p=0,83$).

5.7.2 POR TIPOS DE POBLACIÓN

No se observa significación estadística entre la frecuencia de R.D. y el grado de urbanización del área de origen. ($P=0,6$).

5.8 RELACIÓN DE LA R.D. CON FACTORES DE RIESGO

5.8.1 SEXO

No se observa significación estadística:

.- Entre existencia o no de R.D. y sexo: $p=0,579$.

.- Entre grados de R.D. y sexo: $p=0,551$.

5.8.2 EDAD

5.8.2.1 EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO

La media de edad de los pacientes estudiados, independientemente del tiempo de evolución, no es significativa estadísticamente entre los que tienen o no retinopatía diabética. ($P=0,7$).

5.8.2.2. EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE LA DIABETES

Grados de R.D. en el momento del estudio		Media de edad en el diagnóstico de diab.
No	R.D.....	53,6
Si	R.D.....	46,1
R.D. inicial.....		48
R.D. preproliferante.....		43
R.D. proliferante.....		43

* Significación estadística. $p < 0,001$

5.8.3 HÁBITOS: TABACO

Se ha estudiado la relación entre la existencia de R.D. y el consumo de tabaco:

- .- Número de cigarrillos al día en la actualidad
- .- Tiempo de durada del hábito
- .- En exfumadores: tiempo desde que abandonó.

No se observa significación estadística en ningún caso.

5.8.4 METABOLISMO GLUCÍDICO: DIABETES

5.8.4.1 TIPO DE DIABETES

- .- Diabetes de tipo I:
 - .- 46,2% No presenta R.D.
 - .- 53,8% Si “
 - * 25,6% De R.D. Iniciales.
 - * 23,1% “ Proliferantes.
 - * 5,1% “ Proliferantes.

.- Diabetes de tipo II:

.- 65,8% No presenta R.D.

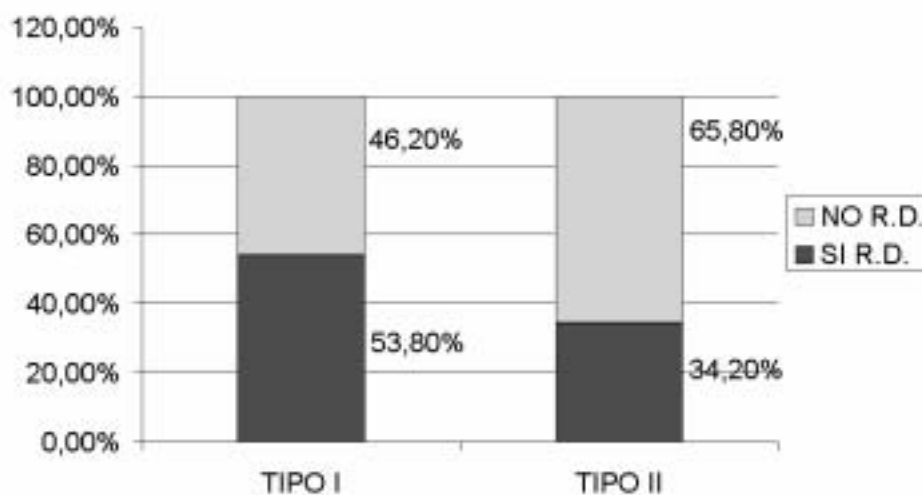
.- 34,2% Si “

* 21,4% R.D. Iniciales.

* 9,2% Preproliferantes.

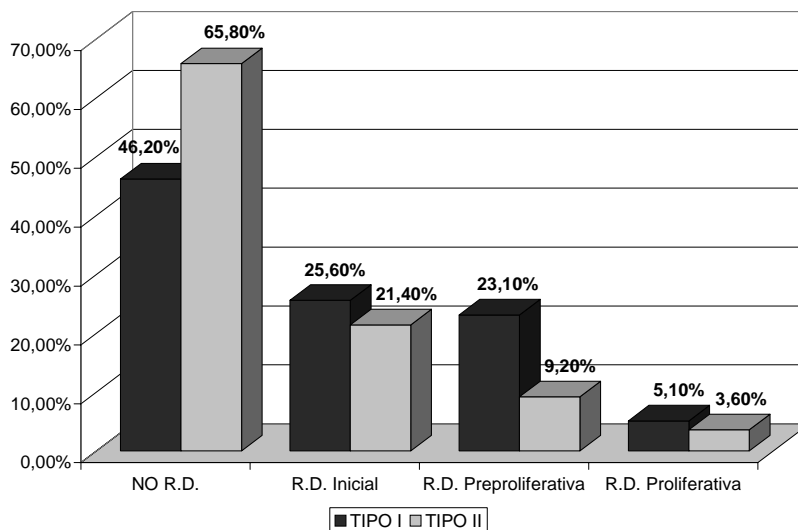
* 3,6% Proliferantes.

Presencia de Retinopatía Diabética por tipos de diabetes



$p = 0,01507$ para análisis tipo diabetes y si/no R.D.

Grados de R.D. por tipos de diabetes



$p = 0,027$ para análisis tipo diabetes y grado de R.D.

5.8.4.2. TIEMPO DE EVOLUCIÓN

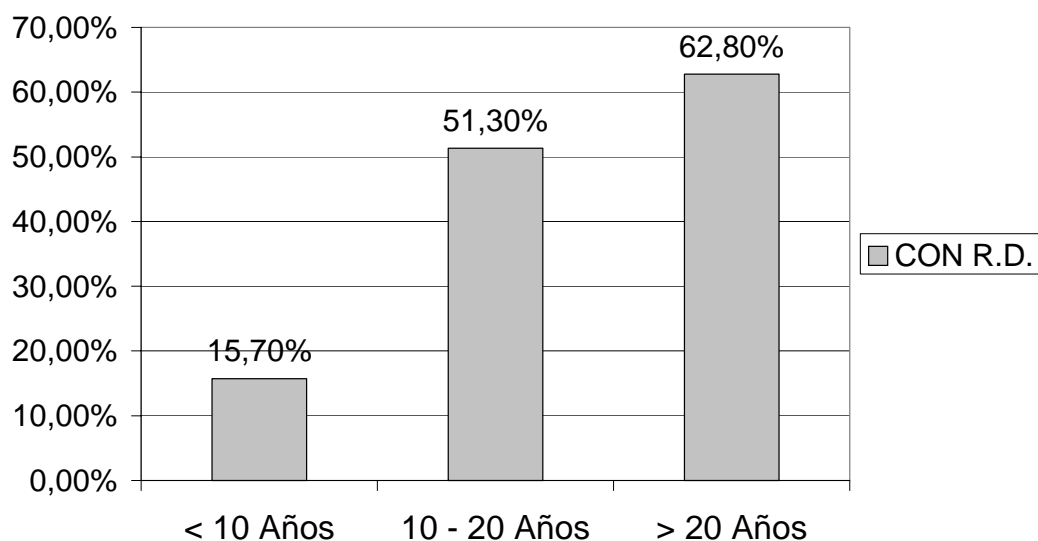
GRADOS DE R.D	MEDIA DE TIEMPO DE EVOLUCIÓN
No R.D.....	8,2 años
Si R.D.....	16,0 “
R.D. Inicial	15,0 “
R.D. Proliferativa	18,0 “
R.D. Proliferativa	16,7 “

* Significación estadística muy elevada ($p < 0,001$).

TIEMPO EVOL. :	< 10 AÑOS	10-20 AÑOS	> 20 AÑOS
SIN RETINOPATÍA.....	84,3%	48,7%	37,2%
CON RETINOPATÍA	15,7%	51,3%	62,8%

• $P < 0,001$

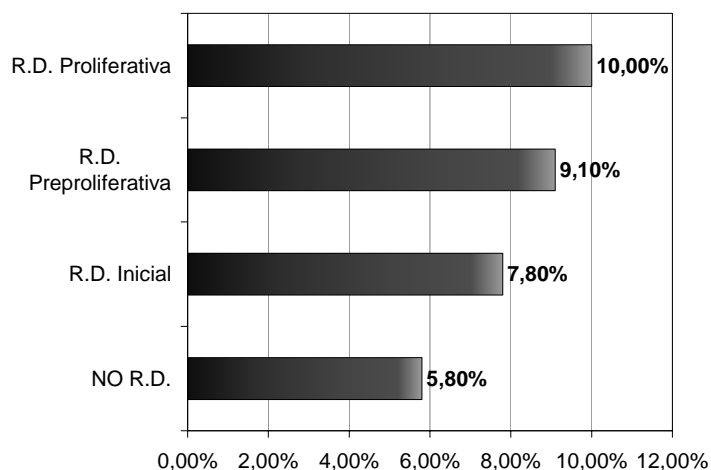
Presencia de R.D. por tiempo de evolución de la diabetes



5.8.4.3 HEMOGLOBINA A1C.

GRADOS DE R.D.	Hb A1C *
No R.D.....	5,8
Si R.D.....	8,0
R.D. Inicial	7,8
R.D. Preproliferativa	9,1
R.D. Proliferativa	10

* Hba1c expresada en desviaciones estándar de la considerada como normal en el estudio para cada momento.



* Significación estadística muy elevada ($p < 0,001$).

5.8.4.4 GLUCEMIA

GRADOS DE R.D.	MEDIA DE GLUCEMIAS
No R.D.	180
Si R.D.....	202
R.D. Inicial	201
R.D. Preproliferativa	210
R.D. Proliferativa	183

* Estadísticamente significativo ($p = 0,0045$).

5.8.5. METABOLISMO LIPIDICO

5.8.5.1 TRIGLICÉRIDOS

GRADOS DE R.D.	MEDIA DE TRIGLICERINEMIA
No R.D.....	150,4
Si R.D.....	140,3
R.D. Inicial	142,3
R.D. Preproliferativa	148,7
R.D. Proliferativa	105,7

* No estadísticamente significativo ($p=0,5$).

5.8.5.2 COLESTEROL

GRADOS DE R.D.	MEDIA DE COLESTEROLEMIA	
	HDL	LDL
No R.D.....	45,44	153,66
Si R.D.....	47,28	149,6
R.D. Inicial	44,62	148,37
R.D. Preproliferativa	54,64	152,59
R.D. Proliferativa	42,43	148,66

* No estadísticamente significativo ($p=0,5$).

5.8.6 ÍNDICE DE MASA CORPORAL

GRADOS DE R.D.	MEDIA DE I.M.C.
No R.D.....	28,2
Si R.D.....	27,3
R.D. Inicial	27,1
R.D. Preproliferativa	27,7
R.D. Proliferativa	27,5

* No estadísticamente significativo ($p=0,4$).

5.8.7 GESTACIÓN

No se observa ninguna relación estadísticamente significativa

5.8.8 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

GRUPO 1: Pacientes sin H.T.A. (inferior a 140/90 mmHg)

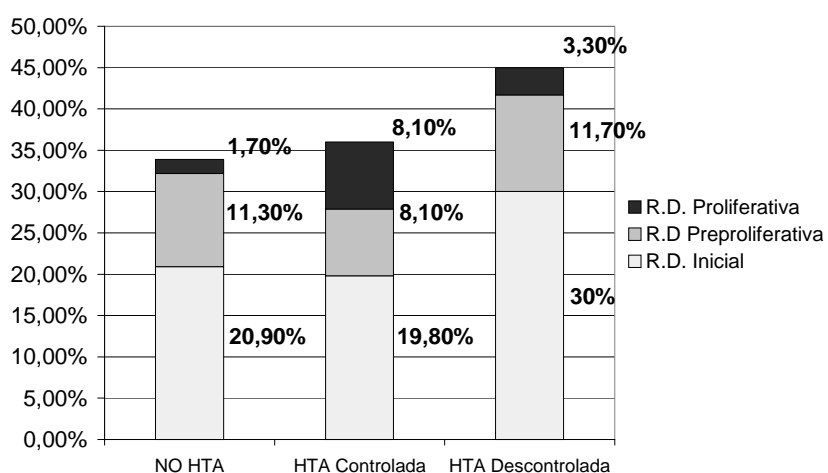
GRUPO 2: Pacientes hipertensos pero controlados

GRUPO 3: Pacientes hipertensos descontrolados con o sin tratamiento.

GRADOS DE R.D.	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
	57,4%.....	27,6%.....	15%
No R.D.....	66,1%.....	64%.....	55%
Si R.D.....	33,9%.....	36%.....	45%
R.D. Inicial	20,9%.....	19,8%.....	30%
R.D. Preproliferativa	11,3%.....	8,1%.....	11,7%
R.D. Proliferativa	1,7%.....	8,1%.....	3,3%

* Sin significación estadística entre los tres grupos HTA y la existencia o no de R.D. ($p=0,2$), así como entre los grupos con HTA controlada (1+2) y el grupo 3 ($p=0,1$).

HTA y Grado de R.D.



5.8.9 TRATAMIENTO DE LA DIABETES

GRUPO 1: Insulinotratados.

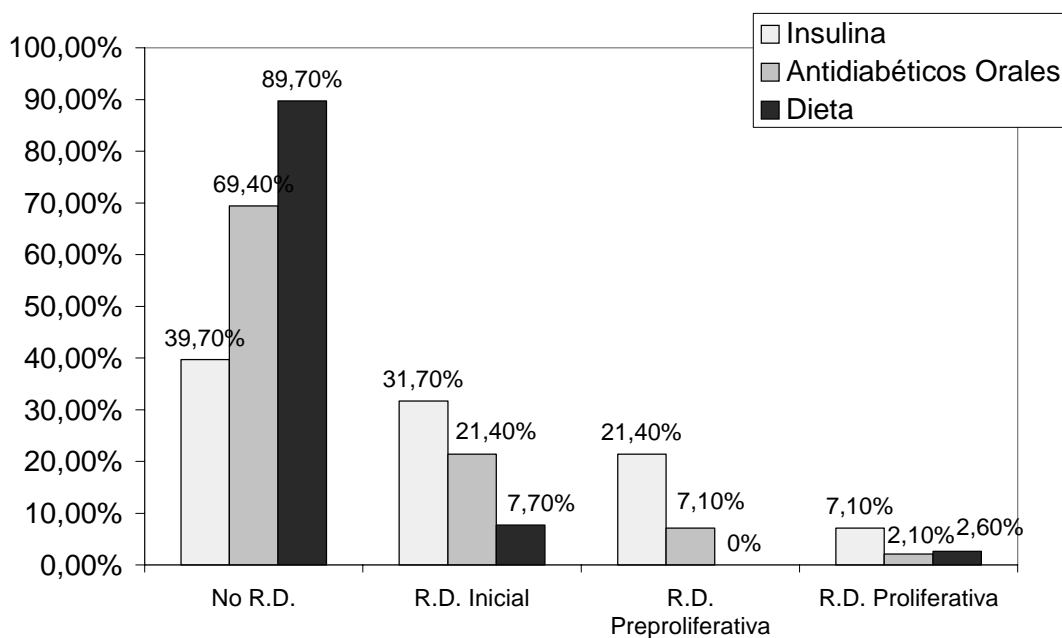
GRUPO 2: Tratados con antidiabéticos orales.

GRUPO 3: Tratados únicamente con dieta.

GRADOS DE R.D.	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
	31,5%	49%	19,5%
No R.D.	39,7%	69,4%	89,7%
Si R.D.	60,3%	30,6%	10,3%
R.D. Inicial	31,7%	21,4%	7,7%
R.D. Preproliferativa	21,4%	7,1%	0%
R.D. Proliferativa	7,1%	2,1%	2,6%

P < 0,001

Tratamiento de la diabetes



5.9 RELACIÓN DE LA R.D. CON OTRAS COMPLICACIONES DIABÉTICAS

5.9.1 DEL TOTAL DE LA MUESTRA

5.9.1.1 NEFROPATÍA

GRUPO 1: Normoalbuminúricos. 62,1% de la muestra

GRUPO 2: Microalbuminúricos, 31,4% de la muestra

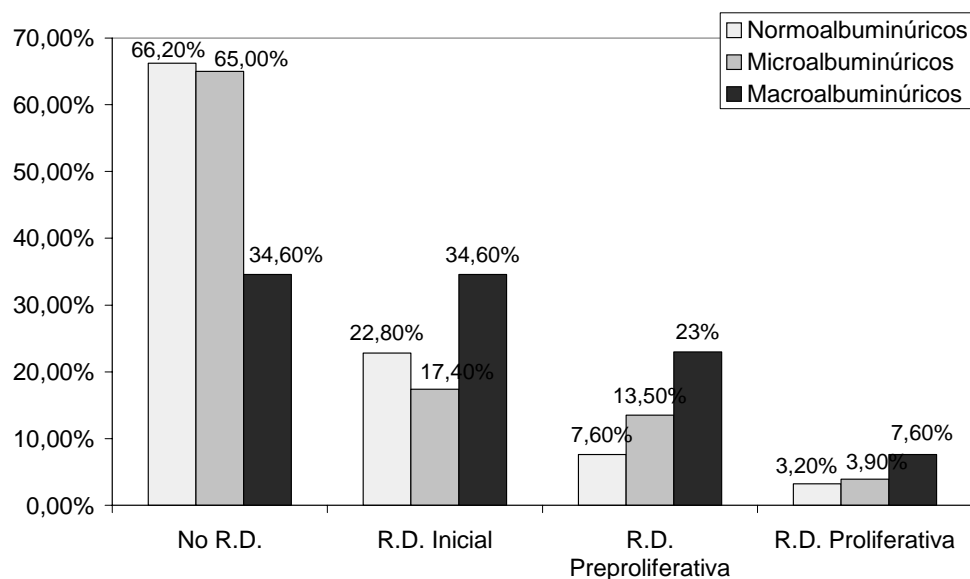
GRUPO 3: Macroalbuminúricos, 6,5% de la muestra

GRADOS DE R.D.	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
No R.D.	66,2%	65%	34,6%
Si R.D.	33,8%	35%	65,4%
R.D. Inicial	22,8%	17,4%	34,6%
R.D. Preproliferativa	7,6%	13,5%	23,0%
R.D. Proliferativa.....	3,2%	3,9%	7,6%

* p = 0,019

* Prueba de tendencia lineal de Mantel Haenszel = 7,9

Grado Nefropatía / Grado Retinopatía



5.9.1.2 NEUROPATÍA

GRADOS DE R.D.	SIN NEUROPATÍA	CON NEUROPATÍA
No R.D.	76,6%	23,4%
Si R.D.	48,3%	51,7%
R.D. Inicial	55,7%	44,3%
R.D. Preproliferativa	31%	69%
R.D. Proliferativa.....	53,3%	46,7%

* $p = 0,9$

5.9.1.3 MACROANGIOPATÍA

El análisis estadístico de los tres tipos de macroangiopatía por separado, tiene significación estadística únicamente para la exploración del aparato circulatorio periférico (pulsos, relación entre la presión arterial de miembros superiores/inferiores y Eco-Doppler de miembros inferiores).

AFECTACIÓN DEL APARATO CIRC. PERIF.		
GRADOS DE R.D.	SIN	CON
No R.D.	70,5%	55,7%
Si R.D.	29,5%	44,3%
R.D. Inicial	19,6%	25,5%
R.D. Preproliferativa	7,1%	14,8%
R.D. Proliferativa.....	2,7%	5,1%

* $P = 0,01993$

* Prueba de tendencia lineal de Mantel Haenszel = 10,3

5.9.2 POR TIPO DE DIABETES

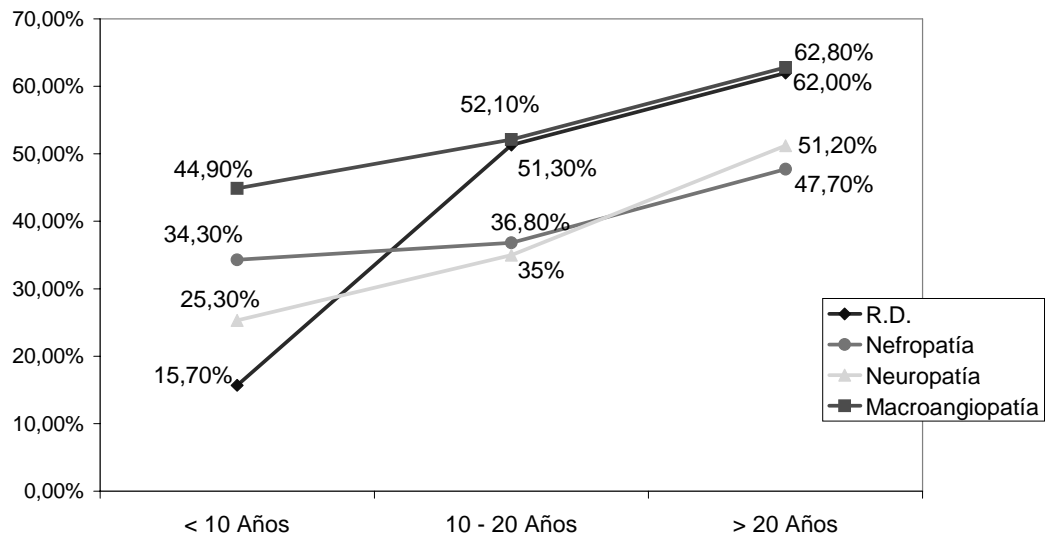
No existe significación estadística en el análisis bivariable R.D. / neuropatía, nefropatía y macroangiopatía cuando se considera la muestra por tipo de diabetes.

5.9.3 POR TIEMPO DE EVOLUCIÓN

		< 10 AÑOS	10-20 AÑOS	> 20 AÑOS
RD	NO	84,3	48,7	37,2
“	SI	15,7	51,3	62,8
NEFROPATÍA	NO	65,7	63,2	52,3
“	SI	34,3	36,8	47,7
NEUROPATÍA	NO	74,7	65,0	48,8
“	SI	25,3	35	51,2
MACROANGIOPATÍA	NO	55,1	47,9	37,2
“	SI	44,9	52,1	62,8

P < 0,001 (NEFRO) / 0,00011 (NEURO) / 0,02084 (MACROANGIO.)

Complicaciones diabéticas por tiempo de evolución



5.10 RELACIÓN ENTRE LA R.D Y LA CONDICIÓN OCULAR

5.10.1 R.D. Y ANTECEDENTES OFTALMOLÓGICOS

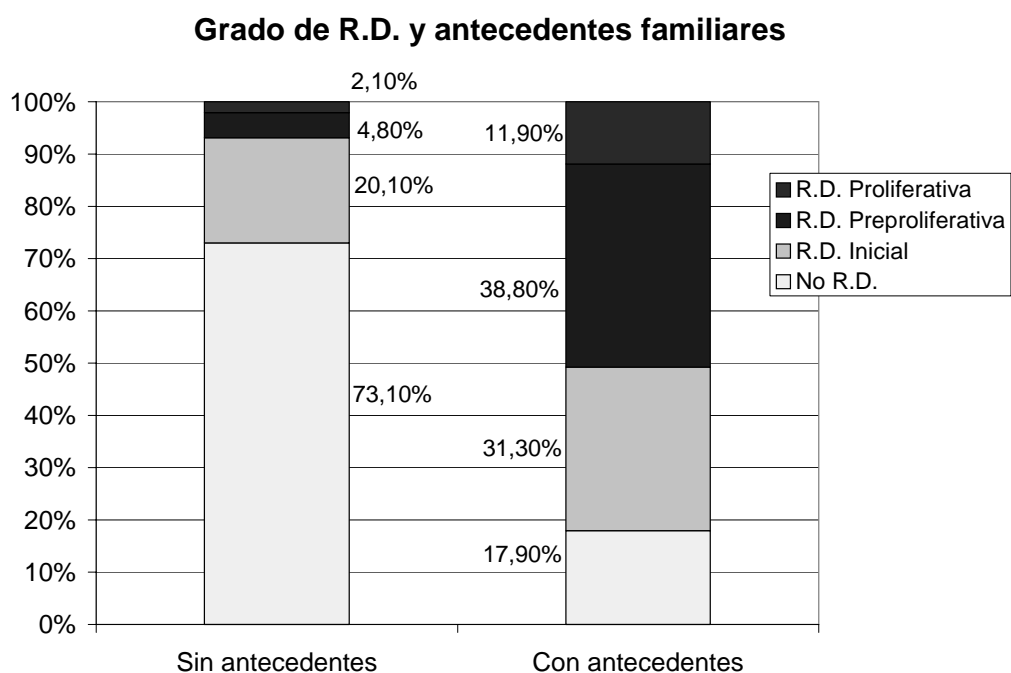
5.10.1.1 ANTECEDENTES FAMILIARES DE R.D.

GRADOS DE R.D.	SIN ANTEC. FAM.	CON ANTEC. FAM.
No R.D.....	73,1%.....	17,9%
Si R.D.....	26,9%.....	82,1%
R.D. Inicial	20,1%.....	31,3%
R.D. Preproliferativa	4,8%.....	38,8%
R.D. Proliferativa	2,1%.....	11,9%

* $p < 0,001$

* Test de asociación lineal de Mantel-Haenzel = 73,3

* No existe significación estadística en los análisis estadísticos realizados entre la R.D. y los diferentes grupos familiares por separado: Abuelos ($p=0,2$), padres ($p=0,10$) y hermanos ($p=0,18$).



5.10.1.2 ANTECEDENTES PERSONALES OFTALMOLÓGICOS

No se observa significación estadística en la relación entre R.D. y ninguno de los antecedentes oculares estudiadas: glaucoma ($p=0,3$), catarata ($p=0,3$), afectación retiniana no diabética ($p=0,6$).

5.10.2 R.D. Y FUNCIÓN VISUAL

5.10.2.1 AGUDEZA VISUAL

GRADOS DE R.D.	MEDIA DE A.V.
No R.D.	0,6
Si R.D.	0,4
R.D. Inicial.....	0,5
R.D. Preproliferativa.....	0,3
R.D. Proliferativa.....	0,03

* $P < 0,001$

5.10.2.2 DISCROMATOPSIA

Un 36,2% de la muestra presentaron algún grado de discromatopsia adquirida en el eje amarillo azul:

- * El 23% de los diabéticos sin retinopatía de ningún tipo
- * El 46,2% de los diabéticos con R.D. inicial
- * El 87,5% de los diabéticos con R.D. preproliferante
- * El 66,6% de los diabéticos con R.D. proliferante.

No se aprecia significación estadística en la relación de la discromatopsia con los demás factores de riesgo estudiados.

Tres pacientes presentaron una discromatopsia congénita del eje verde-rojo y no fueron tenidos en cuenta en el análisis estadístico.

5.10.3 R.D. Y EDEMA MACULAR

Aunque el edema macular pueda aparecer en el paciente diabético de forma aislada e independiente de cualquier otra manifestación de retinopatía, la relación entre ambos ha aparecido muy significativa en todos los análisis estadísticos realizados.

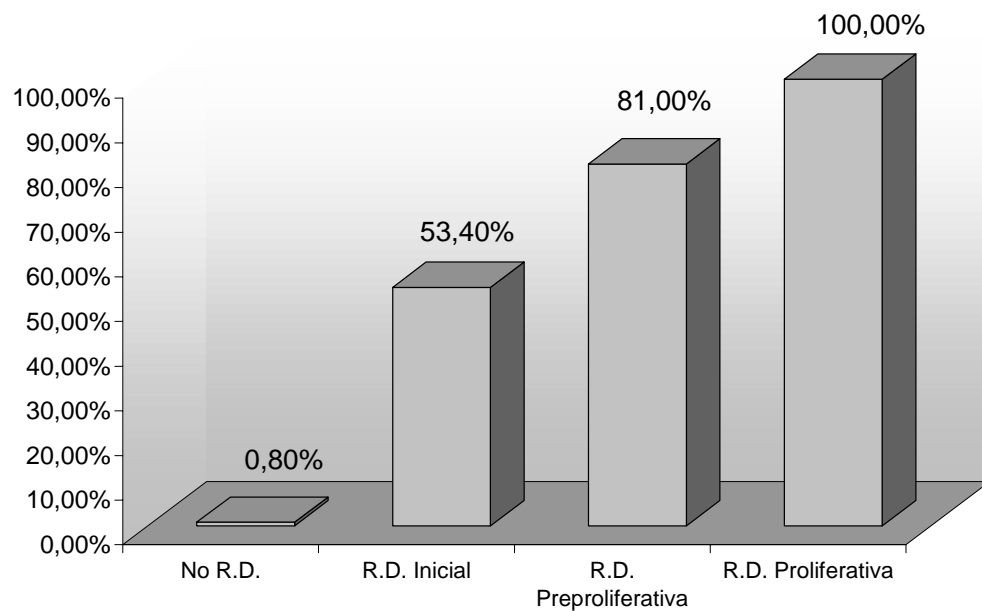
5.10.3.1 EXISTENCIA O NO DE EDEMA MACULAR POR GRADOS DE R.D.

GRADOS DE R.D.	SIN EDEMA MACULAR	CON EDEMA MACULAR
No R.D.....	99,2%.....	0,8%
Si R.D.	33,8%.....	66,2%
R.D. Inicial	46,6%.....	53,4%
R.D. Preproliferativa	19%.....	81%
R.D. Proliferativa	0%.....	100%

$P < 0,001$

Test de asociación lineal de Mantel-Haenszel = 225,9

Existencia de edema macular por grados de R.D.



5.10.3.2 TIPOS DE EDEMA MACULAR POR GRADO DE R.D.

GRUPO 1: Sin edema macular

GRUPO 2: Edema macular focal

GRUPO 3: Edema macular cistoide

GRUPO 4: Edema macular difuso

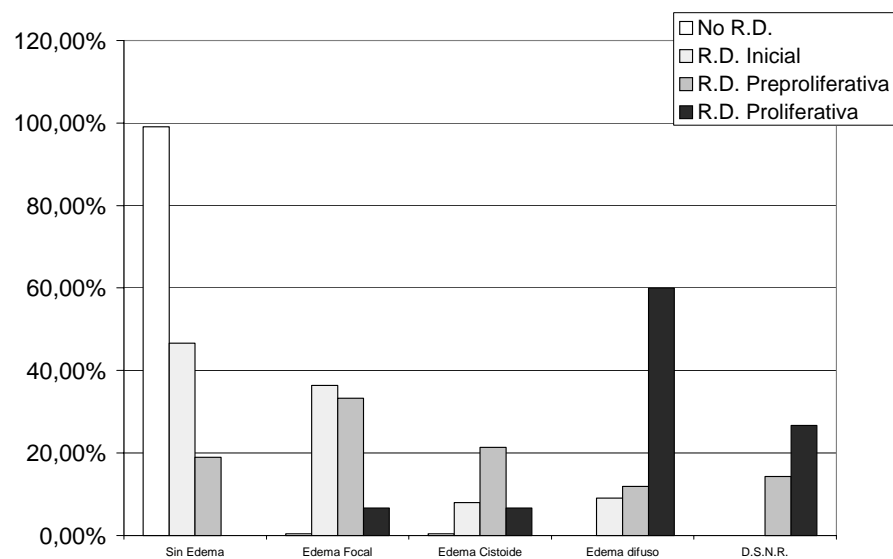
GRUPO 5: Desprendimiento del neuroepitelio retiniano.

GRADOS DE R.D.	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5
No R.D.....	99,2%	0,4%	0,4%	0%	0%
Si R.D.....	33,8%	32,4%	11,7%	15,2%	6,9%
R.D. Inicial	46,6%	36,4%	8,0%	9,1%	0%
R.D. Preproliferativa	19,0%	33,3%	21,4%	11,9%	14,3%
R.D. Proliferativa	0%	6,7%	6,7%	60%	26,7%

P < 0,001

Test de asociación lineal de Mantel-Haenszel = 230,2

Tipos de edema por grado de R.D.



5.10.3.3 ANÁLISIS BIVARIABLE DEL EDEMA MACULAR

Se ha realizado una correlación entre las mismas variables estudiadas para la retinopatía diabética (expuestas en punto 4.6) y el edema macular (global y por grados) de forma independiente de la retinopatía diabética, observándose una significación estadística con:

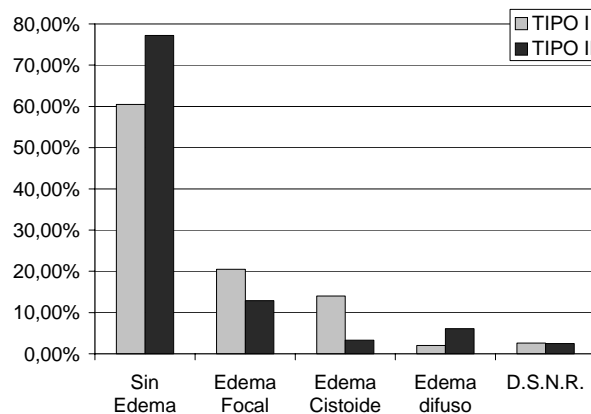
- * Características de la diabetes:
 - .- TIPO
 - .- TRATAMIENTO
 - .- TIEMPO DE EVOLUCIÓN
- * Bioquímica:
 - .- HBA1C
 - .- CREATININA
- * Afectación sistémica:
 - .- NEFROPATÍA
 - .- NEUROPATÍA
 - .- MACROANGIOPATÍA
 - .- HIPERTENSIÓN ARTERIAL

5.10.3.3.1 TIPO DE DIABETES

EDEMA	DIAB. I	DIAB. II
NO EDEMA.	60,5%	77,2%
FOCAL	20,5%	12,9%
CISTOIDE	14%	3,3%
DIFUSO.....	2%	6,1%
DTO. SEROSO DEL N.E.R.	2,6%	2,5%

P = 0,00850

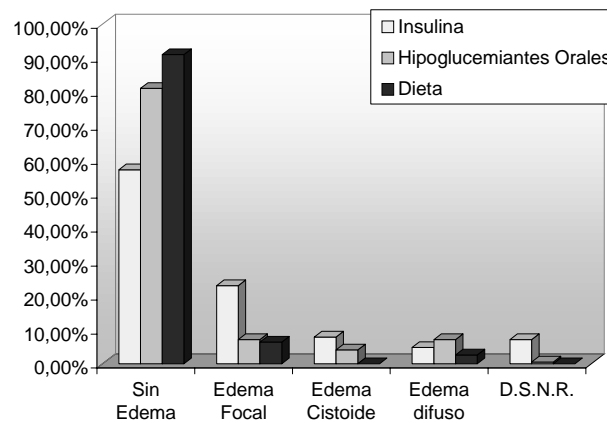
Test de asociación lineal de Mantel-Haenszel = 1,1



5.10.3.3.2 TRATAMIENTO DE LA DIABETES

EDEMA	INSULINA	HIPOGLUCEMIANTES	DIETA
NO EDEMA.	57,1%	81,1%	91%
FOCAL	23%	7,1%	6,4%
CISTOIDE	7,9%	4,1%	0%
DIFUSO	4,8%	7,1%	2,6%
DTO. SEROSO DEL N.E.R.	7,1%	0,5%	0%

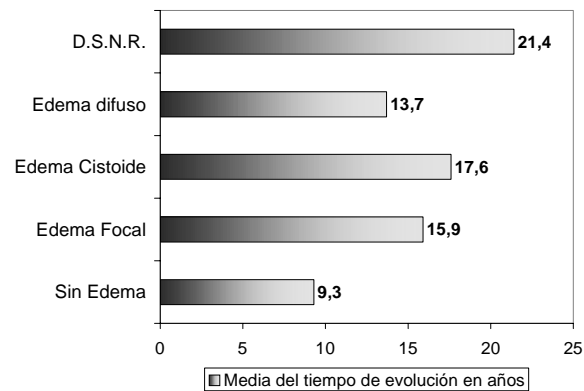
P < 0,001 Test de asociación lineal de Mantel-Haenszel = 23,8



5.10.3.3.3 TIEMPO DE EVOLUCIÓN

EDEMA	TIEM. EVOL. MEDIO EN AÑOS
NO EDEMA.	9,3
FOCAL	15,9
CISTOIDE	17,6
DIFUSO	13,7
DTO. SEROSO DEL N.E.R.	21,4

P < 0,001



5.10.3.3.4 EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES

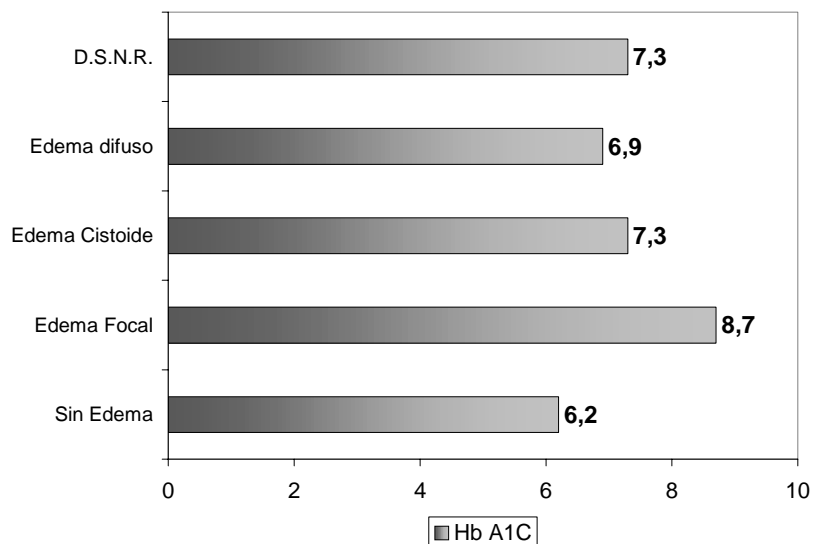
No se observan diferencias sustanciales entre los diferentes tipos de edema macular y la edad del paciente en el momento del diagnóstico de la diabetes, independientemente del tiempo de evolución. ($p = 0,0013$).

5.10.3.3.5 HBA1C

EDEMA	Hb A1C*	95% IC
NO EDEMA.	6,2	5,8 - 6,6
FOCAL	8,7	7,3 - 10,1
CISTOIDE	7,3	5,7 - 8,8
DIFUSO.....	6,9	5,2 - 8,6
DTO. SEROSO DEL N.E.R.	7,3	3,7 - 11,2

* Hb A1c medida en desviaciones estándar de la normal.

P = 0,0014



5.10.3.3.6 CREATININA

No se observan diferencias sustanciales de creatininemia entre los diferentes tipos de edema macular. ($p = 0,011$)

5.10.3.3.7 NEFROPATÍA

No se observan diferencias en el análisis entre el grado de afectación nefrológica, y los diferentes tipos de edema y, pero sí con la existencia o no de éste.

Grupo 1: Normoalbuminúricos

Grupo 2: Microalbuminúricos

Grupo 3: Macroalbuminúricos

EDEMA	GRUPO1	GRUPO 2	GRUPO 3
SIN	63,0%.....	32,3%	4,6%
CON	59,2%.....	28,6%	12,2%

P = 0,028

Test de asociación lineal de Mantel-Haenszel = 2,5

5.10.3.3.8 NEUROPATÍA

No se observan relación entre la existencia de neuropatía y la de edema macular ni de forma global ni por tipos. (p = 0,00012)

5.10.3.3.9 MACROANGIOPATÍA

Como para la retinopatía diabética, el análisis estadístico de los tres tipos de macroangiopatía por separado, tiene significación estadística únicamente para la afectación vascular periférico (AVP): pulsos, relación entre la presión arterial de miembros superiores/inferiores y Eco-Dopler de miembros inferiores.

EDEMA	SIN A.V.P.	CON A.V.P.
NO EDEMA	79,9%.....	70,5%
FOCAL	12,5%.....	12,9%
CISTOIDE	3,1%.....	6,3%
DIFUSO.....	3,1%.....	8,5%
DTO. SEROSO DEL N.E.R.	1,3%.....	4,0%

* p=0,01537

* Test de asociación lineal de Mantel Haenszel=5,8

5.10.3.3.10 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

No se observa significación estadística entre los diferentes tipos de edema y la hipertensión arterial, pero sí con la existencia o no de edema.

EDEMA	NORMOTENSOS	HIPERTENSOS
SIN	86,8%	13,2%
CON	79,6%	20,4%

P = 0,0521

Test de asociación lineal de Mantel-Haenszel = 3,01

5.10.4 R.D. COMPLICADA

5.10.4.1 HEMOVÍTREO

3,9% de la muestra presentaron un hemovítreo:

- * 3,4% en forma de Tyndall vítreo con algún grado de fulgor pupilar.
- * 0,5% en forma de hemorragia densa sin fulgor pupilar.

5.10.4.2 VITREORETINOPATÍA PROLIFERANTE DIABÉTICA

1,9% presentaron algún grado de vitreoretinopatía proliferante:

- * 0,7% de grado 1
- * 0,7% de grado 2
- * 0,5% de grado 3

.- La escasez de la muestra hace estadísticamente insignificante cualquier análisis.

5.10.4.3 RUBEOSIS DEL IRIS

Presente en el 1,2% de la muestra total:

- * 0,5% en un estadio de retinopatía diabética clasificada como no proliferante
- * 0,7% en el contexto de una retinopatía diabética proliferante.

5.10.5 R.D. Y GRADO DE CONTROL

5.10.5.1 DATOS SUBJETIVOS POR PARTE DEL PACIENTE

Preguntado el paciente sobre el grado de atención que él mismo pone al control de la enfermedad:

- .- El 25% refieren un descuidado autocontrol. De éstos, el 65% no presentan R.D.
- .- El 54% refieren un autocontrol de tipo “ medio”. De éstos, el 62% no presentan R.D.
- .- El 20,7% refieren un esmerado autocontrol. De éstos, el 67% no presentan R.D.

5.10.5.2 CONTROL MÉDICO DE LA DIABETES

- .- 54,9% de la muestra es controlada por su médico de cabecera. 28,1% presenta R.D.
- .- 38,4% son controlados por el endocrinólogo. El 46,1% de ellos presentan R.D.
- .- 6,7% son controlados por un internista. El 44,4% presentan R.D.

5.10.5.3 CONTROL OFTALMOLÓGICO DE LA R.D.

- .- Media de controles oftalmológicos realizados:
 - * 3,4 en los diabéticos sin R.D.
 - * 7,5 “ con R.D.
- .- Tiempo medio en meses transcurrido desde el último control oftalmológico:
 - * 10,1 en diabéticos sin R.D.
 - * 10,5 “ con R.D.

.- Estudios angiofluorográficos realizados:

R.D.	MEDIA	DESV. ESTAND.	95% I.C.
Sin.....	0,07	0,3	0,03 - 0,11
Inicial	0,5	0,8	0,36 - 0,72
Preproliferante.....	1,8	1,8	1,21 - 2,38
Proliferante	2,3	1,7	1,20 - 3,46

*p < 0,001

5.11 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Se ha realizado un análisis multivariado de regresión logística afín de determinar cuales son los factores de riesgo de entre todos los estudiados en la muestra, que pudieran estar relacionados con la retinopatía diabética.

ESTRATIFICACIÓN DE LA MUESTRA

Las diferencias de las características fisiopatológicas entre la enfermedad diabética de tipo I y la de tipo II han hecho considerar una estratificación de la muestra en dos grupos.

FACTORES DE RIESGO

Los factores incluidos en el estudio han sido seleccionados tras el análisis estadístico bivariable (afectación ocular / factor estudiado), eligiéndose únicamente aquellos con significación estadística y clínica.

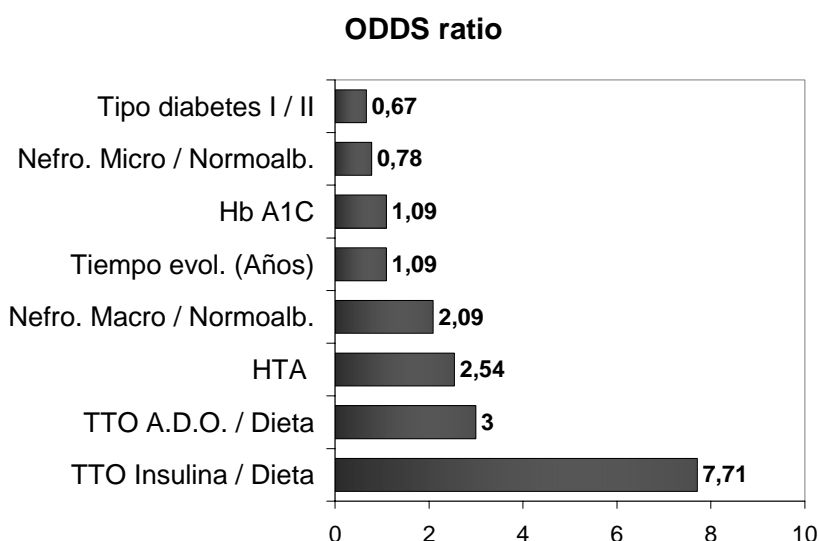
AFECTACIÓN OCULAR

Se ha considerado de forma aislada la existencia o no de retinopatía diabética y la del edema macular.

5.11.1 CON RELACIÓN A LA R.D.

5.11.1.1 DEL TOTAL DE LA MUESTRA (DIAB I + II)

VARIABLE	ODDS RATIO	SIGNIF.ESTAD.	I.C. 95%
TIEMPO EVOLUCIÓN (por año)	1,09	<0,001	1,05 - 1,12
TTO A.D.O / DIETA	3,00	0,0111	1,28 - 7,01
TTO. INSULINA/DIETA.	7,71	<0,001	3,02 - 19,65
HTA	2,54	0,0072	1,28 - 5,01
HB A1C	1,09	0,0066	1,02 - 1,16
NEFRO. MICRO/ NORMOALB.	0,78	0,3784	0,46 - 1,34
NEFRO.MACRO/NORMOALB.	2,09	0,1630	0,74 - 5,93
TIPO DIABETES I/II	0,67	0,3697	0,28 - 1,60



Leyenda:

NEFRO. MICRO / NORMOALB.: Diabéticos con nefropatía en estadio de microalbuminuria, con respecto a los diabéticos normoalbuminúricos.

NEFRO.MACRO / NORMOALB.: Diabéticos con nefropatía en estadio de macroalbuminuria, con respecto a diabéticos normoalbuminúricos.

TIPO I / II: Diabéticos de tipo I con respecto a los tipo II

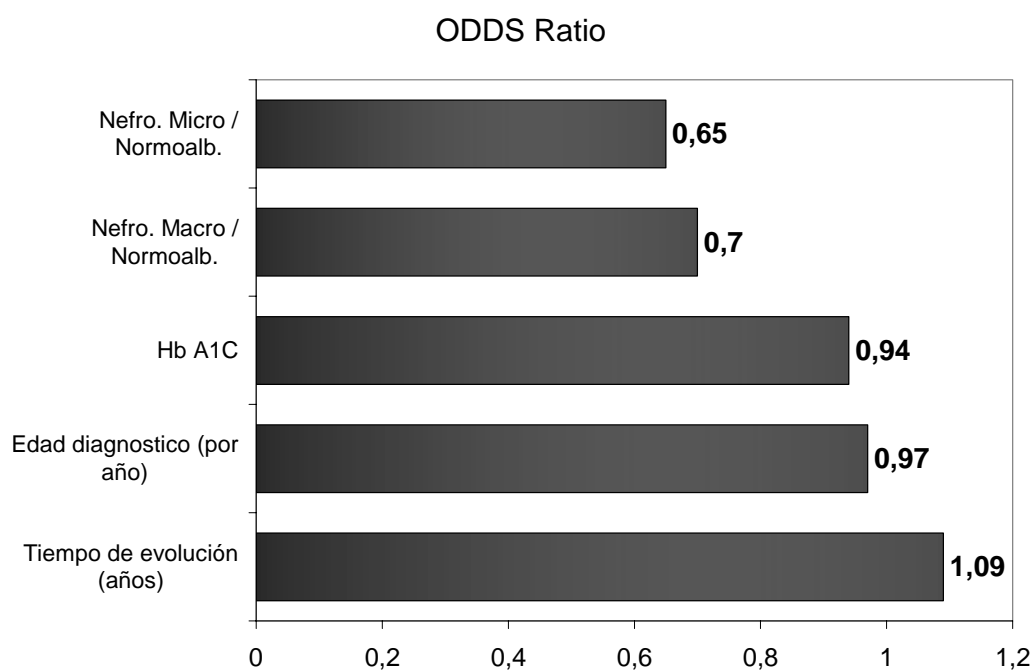
HTA: Diabéticos hipertensos con respecto a normotensos (con o sin tratamiento).

5.11.1.2 EN LA DIABETES DE TIPO I

- .- No existe ningún hipertenso en la muestra de diabéticos de tipo I.
- .- Se añade el factor edad en el momento del diagnóstico de la diabetes (EDAD DIAG) por presumirla más precisa que en el resto de la muestra.
- .- Desaparece el factor tratamiento (TTO).

VARIABLE	ODDS RATIO	SIGNIF. ESTAD.	I.C. 95%
TIEMPO EVOLUCIÓN(por año)	1,09.....	0,0198	1,01-1,19
HB A1C	0,94.....	0,5060	0,79-1,11
NEFRO. MICRO/ NORMOALB.	0,65.....	0,5890	0,13-3,08
NEFRO.MACRO/NORMOALB.	0,70.....	0,8292	0,02-17,53
EDAD DIAG (por año)	0,97.....	0,4645	0,92-1,03

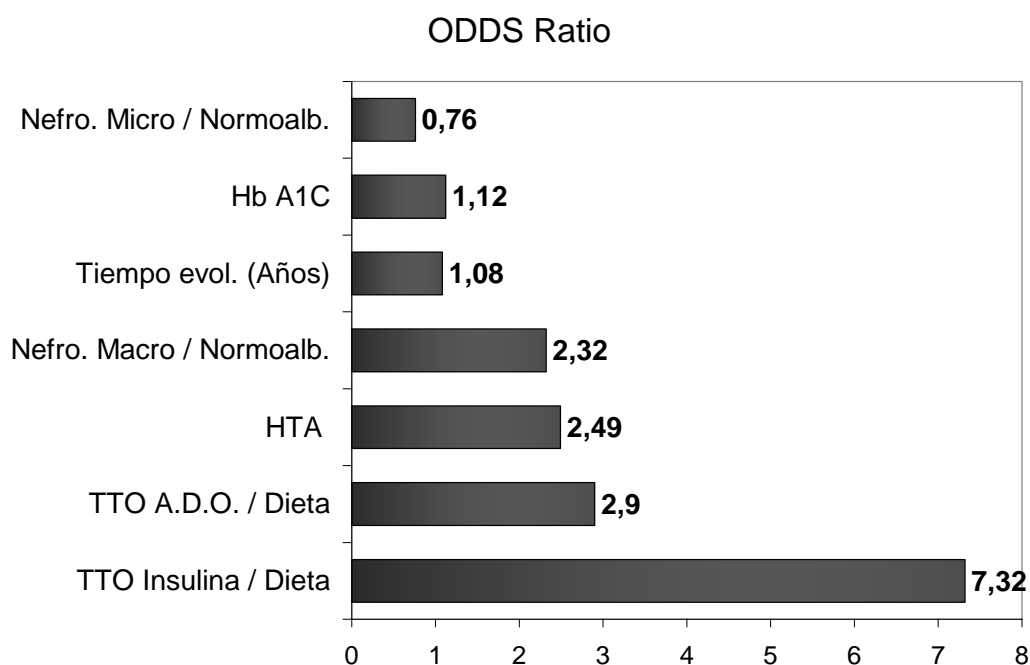
* Leyenda = cuadro 5.11.1.1



5.11.1.3 EN LA DIABETES DE TIPO II

VARIABLE	ODDS RATIO	SIGNIF.ESTAD.	I.C. 95%
TIEMPO EVOLUCIÓN (por año)	1,08	<0,001	1,05 - 1,12
TTO A.D.O / DIETA	2,90	0,0139	1,24 - 6,80
TTO. INSULINA/DIETA	7,32	<0,001	2,87 - 18,70
HTA	2,49	0,0089	1,25 - 4,95
HB A1C	1,12	0,0015	1,04 - 1,20
NEFRO. MICRO/ NORMOALB.	0,76	0,3676	0,43 - 1,36
NEFRO.MACRO/NORMOALB.	2,32	0,1380	0,76 - 7,07

Leyenda = cuadro 5.11.1.1

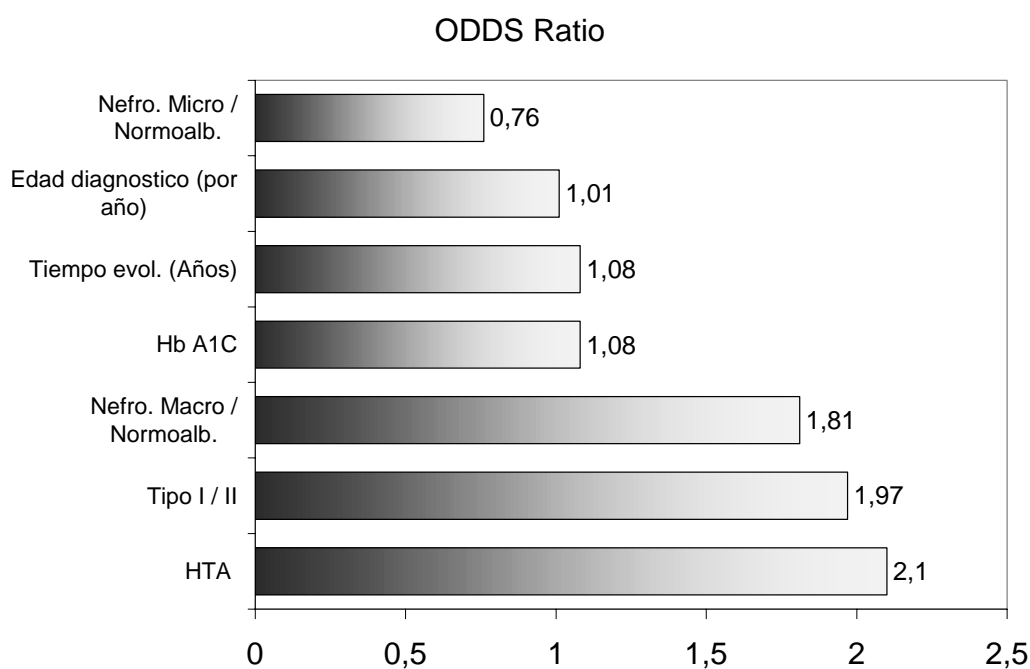


5.11.2 CON RELACIÓN AL EDEMA MACULAR

5.11.2.1 DEL TOTAL DE LA MUESTRA (DIAB I + II)

VARIABLE	ODDS RATIO	SIGNIF. ESTAD.	I.C. 95%
TIEMPO EVOLUCIÓN (por año)	1,08	<0,001	1,05-1,12
HTA	2,10	0,0280	1,08-4,09
HB A1C	1,08	0,0118	1,01-1,15
NEFRO. MICRO/ NORMOALB.	0,76	0,3488	0,43-1,33
NEFRO. MACRO/NORMOALB.	1,81	0,2014	0,72-4,55
TIPO DIABETES I/II	1,97	0,1977	0,70-5,50
EDAD DIG. (por año)	1,01	0,3603	0,98-1,03

Leyenda = cuadro 5.11.1.1

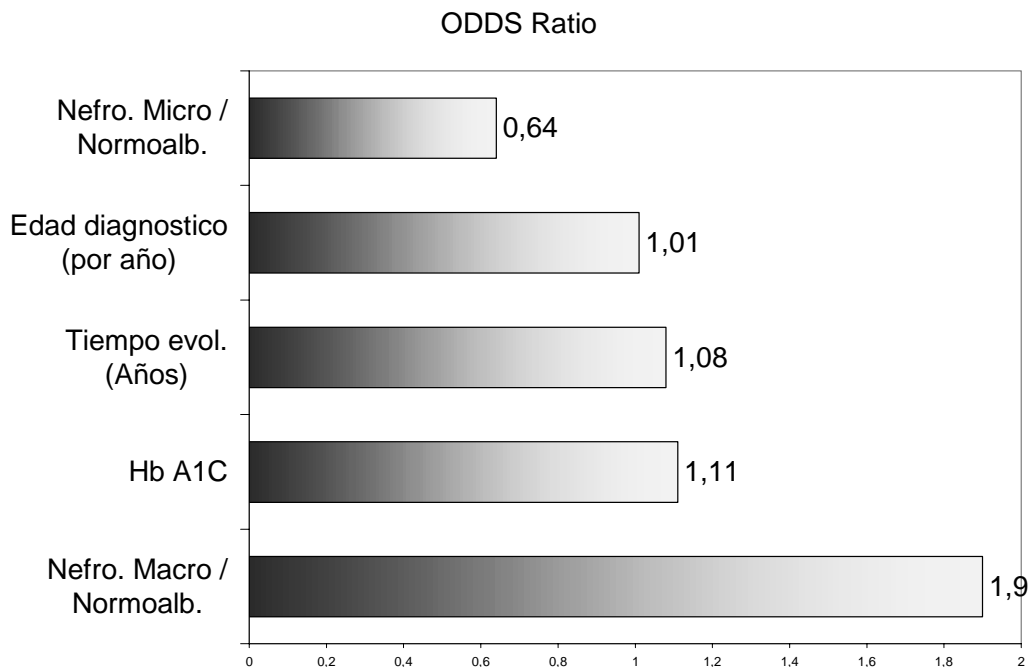


5.11.2.2 EN LA DIABETES DE TIPO I

- No existe ningún hipertenso en la muestra de diabéticos de tipo I
- Se añade el factor edad en el momento del diagnóstico de la diabetes (EDAD DIAG) por presumirla más precisa que en el resto de la muestra.
- Desaparece el factor TTO

VARIABLE	ODDS RATIO	SIGNIF.ESTAD.	I.C. 95%
TIEMPO EVOLUCIÓN (por año)	1,08.....	0,0001	1,04 -1,12
HB A1C	1,11.....	0,0020	1,03 -1,18
NEFRO. MICRO/ NORMOALB.	0,64.....	0,1607	0,35 -1,18
NEFRO.MACRO/NORMOALB.	1,90.....	0,1862	0,73 -4,97
EDAD DIAG (por año)	1,01.....	0,2910	0,98 -1,04

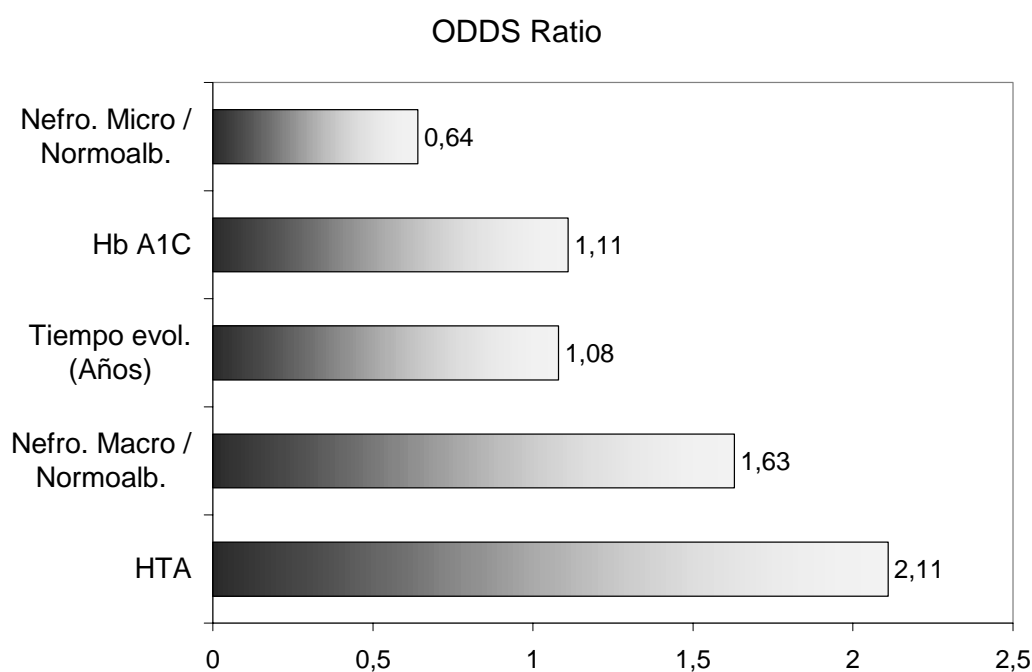
- Leyenda = cuadro 5.11.1.1



5.11.2.3 EN LA DIABETES DE TIPO II

VARIABLE	ODDS RATIO	SIGNIF.ESTAD.	I.C. 95%
TIEMPO EVOLUCIÓN (por año)	1,08.....	0,0001	1,04 - 1,13
HTA	2,11.....	0,0286	1,08 - 4,13
HB A1C	1,11.....	0,0022	1,03 - 1,18
NEFRO. MICRO/ NORMOALB.	0,64.....	0,1639	0,35 - 1,19
NEFRO.MACRO/NORMOALB.	1,63.....	0,3284	0,60 - 3,39

Leyenda = cuadro 5.11.1.1



6. DISCUSIÓN

El presente estudio ha sido diseñado y elaborado con la pretensión de aportar datos epidemiológicos a los escasos existentes, a la vista de la bibliografía actual, en materia de retinopatía diabética.

Las principales características que lo definen son:

- .- Haber sido realizado sobre una muestra poblacional no seleccionada.
- .- Referirse a la población de las comarcas de Girona.
- .- Estudio descriptivo de la tasa de prevalencia de:
 - * La retinopatía diabética y de sus consecuencias oculares.
 - * Las complicaciones diabéticas no oculares.
- .- Estudio analítico de los factores considerados como de riesgo.

Para su elaboración la muestra fue tomada, de forma aleatoria, entre la población residente en el momento del estudio en cualquier lugar de las comarcas de Girona, procurando acercarse lo más posible a las características de la que sería ideal, y que vendría caracterizada por:

- .- Ser totalmente representativa del conjunto de la población sometida al estudio.
- .- Estar formada por individuos cuyas posibilidades de ser elegidos para formar parte del estudio fuesen iguales a las de los no elegidos.
- .- Tener un tamaño suficiente para garantizar una validez por extensión los resultados obtenidos.

El cumplimiento de tales premisas, fundamentales para acordar la mayor validez a los resultados del estudio, no está, sin embargo, exento de dificultades, al origen de posibles sesgos.

Se analizaron las características de las fuentes de selección de las muestras, teniendo en cuenta:

- .- Las experiencias de estudios consultados en la bibliografía existente.
- .- Las posibilidades a nuestro alcance.
- .- Las características del área a estudio:
 - * Sanitarias: En éste sentido, se observó una ventaja respecto a otras poblaciones estudiadas por otros autores, donde a menudo presentaban más dispersión desde el punto de vista de los mecanismos de asistencia sanitaria.
 - * Geográficas: Se consideró como un eventual condicionante de la calidad de control sanitario. Dadas las características de la patología estudiada, ciertas áreas de origen podrían dificultar el acceso a sistemas sanitarios adecuados.

Se concluyó que ninguno de los sistemas empleables podría ser considerado como ideal.

Las posibles fuentes del muestreo consideradas fueron:

- .- Sistemas de selección a partir de muestras de la **población general** (Correo-Teléfono, etc., a partir de datos del censo de población). Fueron descartadas por el volumen de la información a gestionar.
- .- Sistemas de selección a partir de **medios hospitalarios**. Se descartaron por presentar un máximo índice de parcialidad al tratarse de una muestra de población con alta tendencia a frecuentarlos.
- .- Selección a partir de organismos de control de **distribución de fármacos**: Farmacias o unidades de estadística del “Institut Català de la Salut”. Parcialidad de la muestra en detrimento de los diabéticos de tipo II.

- Selección a partir de las unidades de **consulta endocrinológica** o diabetológica. Parcialidad de la muestra en detrimento de los diabéticos de tipo II, controlados a menudo por sus médicos de cabecera.
- Selección en el ámbito de **médicos de cabecera**: Fue elegido como el sistema más adecuado para el presente estudio, pensando que en el conjunto de diabéticos, el médico de cabecera es el facultativo con más posibilidades de ser consultado en un momento u otro durante:
 - * Consulta médica diagnóstica.
 - * Consulta médica de control.
 - * Extensión de recetas, aunque el control del paciente y de su diabetes se lleve a cabo en medios especializados.
 - * Consulta por cualquier otra patología no relacionada con la diabetes.

A pesar de ello, son a considerar una serie de factores condicionantes:

- * El hecho de que los diabéticos de tipo II controlados con dieta, tienen menos probabilidad de consultar un facultativo que los otros diabéticos insulinizados o tratados con antidiabéticos orales.
- * Que el más frecuentemente controlado por el médico de cabecera es el diabético de tipo II no insulinotratado.
- * Que los diabéticos insulinotratados y sobre todo el tipo I, es a menudo controlado por un especialista. Esta es la razón por la que se ha incluido como criterio de selección por el médico de cabecera, cualquier razón de consulta, incluida la extensión de recetas.
- * Se ha hecho una selección únicamente sobre los diabéticos diagnosticados, sin tener ningún control sobre los no conocidos.

Se estimó en 50 el número de médicos de cabecera encargados de seleccionar los 500 diabéticos de la muestra (mecanismo de selección de unos y otros detallados en capítulo 4.3 de muestreo). Un total de 401 pacientes fueron sometidos a estudio. Por razones de rigor de la muestra, no fueron substituidos ni los facultativos ni los pacientes que no

colaboraron. Un grupo de pacientes colaboraron parcialmente y aportaron los datos que permitieron su sustitución de la forma más precisa y que se detallada en el capítulo 5.1.2

La muestra fue estratificada proporcionalmente en tres grupos atendiendo a las características geográficas de proximidad a un centro urbano con estructura sanitaria adecuada para el control de la enfermedad.

A la vista de la literatura existente, fueron seleccionadas para estudio una serie de variables con el fin de comparar resultados con los procedentes de otros grupos (capítulo 4.6).

La recogida de datos fue realizada siguiendo la misma metodología y por los mismos exploradores en todos los casos. Un cambio del sistema analítico del laboratorio de bioquímica para la determinación de la tasa de hemoglobina glicosilada, realizado durante el presente estudio, hizo considerar para su análisis estadístico el número de desviaciones estándar con respecto a la normal para cada método, en lugar de las tasas absolutas, cuyas cifras de normalidad diferían en ambos métodos.

Todas las variables fueron analizadas con el mismo método estadístico, y relacionadas por separado con la existencia o no de retinopatía diabética y con la existencia o no de edema macular. También se realizó una relación entre las variables y los grados de afectación, tanto para la retinopatía diabética como para el edema macular.

Un análisis descriptivo de esas variables mostró significación estadística muy diferente para cada una.

Con el fin de determinar el grado de influencia de cada una de ellas sobre la génesis de la retinopatía diabética, se realizó un análisis de regresión logística únicamente con las variables que en el estudio previo analítico descriptivo dieron pruebas de significación estadística.



7. CONCLUSIÓN

1. - Aproximadamente uno de cada tres de los diabéticos de la muestra estudiada ha presentado algún grado de retinopatía. La prevalencia es similar, aunque ligeramente inferior (10%), a la mayoría de los estudios publicados en nuestro país. Es mayor entre los diabéticos de tipo I (53,8%) que entre los de tipo II (34,2%).

2. - Uno de cada cuatro pacientes ha presentado algún tipo de edema macular. Su prevalencia también es mayor entre los diabéticos de tipo I (39,5%) que entre los de tipo II (23,8%).

3. - De los factores de riesgo estudiados para la retinopatía diabética, el tiempo de evolución de la enfermedad es el más significativo. Le siguen el tipo de tratamiento de la diabetes tres veces mayor con antidiabéticos orales y seis veces en los insulinotratados (con respecto a los de dieta), el grado de control de la diabetes (tasa de hemoglobina A1C) e hipertensión arterial.

4. - Los factores de riesgo estudiados para el edema macular, presentan características muy parecidas a los de la retinopatía diabética. La Hipertensión arterial ha tenido, sin embargo, una mayor influencia negativa para el edema macular, y al contrario en el caso de la tasa de Hemoglobina A1C.

5. - Con respecto a otras patologías asociadas, se ha observado una mayor prevalencia de macro que de microangiopatía diabética para cualquiera de los periodos evolutivos estudiados. Ha existido una correlación lineal entre el grado de nefropatía y el de retinopatía. El factor de riesgo "tiempo de evolución", aunque común a todas las manifestaciones microangiopáticas, es más marcado para la retinopatía que para la nefropatía o la neuropatía.

6. -Los diabéticos con antecedentes familiares de retinopatía diabética han presentado una prevalencia de la misma tres veces superior que los que no los tenían.

7. - En general, el grado de control médico de la retinopatía diabética en la población estudiada ha sido bastante aceptable, y dentro de los parámetros aconsejados en las campañas de detección y seguimiento en nuestro medio. Es necesario, sin embargo, una optimización y mejora de los recursos a nuestro alcance con vistas a un diagnóstico y tratamiento lo más precoz posible, con el fin de mejorar las cifras de prevalencia que se derivan del presente estudio.



8. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes and the development and progression of long term complications in insulin dependant diabetes mellitus. *New Engl j med* .1993; 329:977-986.
 - ² American Academy of Ophthalmology. The Cutting Edge. Retina. October 27, 1995. Atlanta. Georgia. U.S.A.
 - ³ Javitt JC, Aiello LP, Bassi LJ, Chiang YP, Canner JK. Detecting and treating retinopathy in patients with n type I diabetes mellitus. Savings associated with improved implementation of current guidelines. *American Academy Ophthalmology. (USA)* 1991;98:1565-73.
 - ⁴ Sprafka JM, Fritsche TL, Baker R, Kurth D, Whipple D. Prevalence of undiagnosed eye disease in high-risk diabetic individuals. *Arch Intern Med (USA)*. 1990;150:857-61.
 - ⁵ Constantinides G., Froundingnier A. Diabète: Pourquoi toujours autant de retinopathies diabetiques diagnostiqués au stade des complications. *J. Fr. Ophthalmol.* 1996; 1994: 248-52.
 - ⁶ Zimmet P. Type II (non insulin dependent) diabetes, an epidemiological overview. *Diabetologia*. 1982;22:399-411.
 - ⁷ Rich SS. Epidemiology of IDDM, is it needed?. *Diabetes care*. 1989;12: 506-507.
 - ⁸ Fuller JH, Recent developements in diabetes epidemiology in Europe. *World Health Stat Q (Switzerland)*. 1992; 45(4): 350-4.
 - ⁹ WHO/IDF. Europe. Diabetes Care and research in Europe: The St. Vincent Declaration. *Diabetic Medicine*. 1990;7:360.
 - ¹⁰ Krans HMJ, Keen H, Porta M. A protocol for screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabetic Med*. 1991;8: 263-267.
 - ¹¹ Klein R, Klein BEK, Moss SE, Mets DL, Kaufman I, Voss PS. Prevalence of diabetes Mellitus in Suthern Wisconsin. *Am J of Epidemiology* 119;1:54-61.

-
- ¹² Bingley PJ, Gale EAM. Rising incidence of IDDM in Europe. *Diabetes Care*. 1989;12:289-295.
- ¹³ Bruno G, Merletti F, Pissu E, Pastore E G, Marengo C. Incidence of IDDM during 1984-1986 in population aged less than 30 years residents of Turin, Italy. *Diabetes care*. 1990; 13: 1051-1056.
- ¹⁴ Calvet J. Diabetes in epidemiologic prospective. Cap 5. Spencer KM. Cudworth AG editores. The etiology of insulin dependent diabetes mellitus. Pyorala K, Teuscher A. Edit. Edimburgo/Londres: Churchill Livingstone 1983; 126-128.
- ¹⁵ Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1988;37:1113-1119.
- ¹⁶ Ministerio de Sanidad y consumo. Estadísticas de Salud 1978-1987. Información Sanitaria y Epidemiológica. Dirección General de la Salud Pública. Madrid. 1991.
- ¹⁷ Gutierrez R, Martul P, Loidan L, Igea J, Lopez de Heredia I, Incidencia de la diabetes mellitus en la población infantil de Vizcaya durante el periodo 1977-1988. *Avanc Diabetol*. 1990;3: 1-20.
- ¹⁸ Calle-Pascual AL, Vicente A, Calle JR, Marañes JP. Incidence of type I diabetes below 15 years age in Avila (Spain). *Diabetología*. 1991;34(Supl 2) :178.
- ¹⁹ Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela R, Lloveras G. Diabetes Mellitus in Catalonia (Spain). *Diabetologia*. 1992;35:267-271.
- ²⁰ Neel JV, Diabetes mellitus : a "thrifty" genotype rendered detrimental by " progress"? . *A J Hum Genet*. 1962;14:353-62.
- ²¹ Adams SF, The seasonal variation in the onset of acute diabetes. *Arch Intern Med*. 1926;37:861-4.
- ²² Williams DRR. Epidemiological and geographical factors in diabetes. *Eye*. 1993;7:202-204.
- ²³ Zimmet P. Type II diabetes and epidemiological overview. *Diabetología*. 1982;2:99-411.

-
- ²⁴ Zimmet P. Type II (non insulin-dependent) diabetes, an epidemiological overview. *Diabetologia*. 1982;22:399-411.
- ²⁵ Papoz L, Eschwege E, Warnet JM, Richard JC. Incidence and risk factors of diabetes in the Paris Prospective Study:113-122. In: *Advances in diabetes epidemiology* . Eschwege E, INSERM. Symposium nº 22. Elsevier Biomedical Press. Amsterdam. 1982.
- ²⁶ Pallardo Peinado LF, Matute JL. La morbilidad diabética conocida en la población rural de España. *Rev Clin Esp*.1965;99:357-370.
- ²⁷ Pons Marin JM. Morbilidad por diabetes en la provincia de Castellón de la Plana. *Diabetología Clin*.196;2:115-117.
- ²⁸ Jara Albarran A. Etiopatogenia de la diabetes mellitus. En Palacios Mateo JM Editor. *Endocrinología y Metabolismo* (2 ed.) Madrid Paz Montalvo 1977;770.
- ²⁹ Pallardo Sanchez LF, Ferre C, Puertas L, Poallardo LF, Matute JL. Prevalencia de la morbilidad diabética conocida en la población rural española en 1978. *Rev Clin Esp*. 1980;159: 243-249.
- ³⁰ Useros A. Prevalencia de la diabetes mellitus en la provincia de Valladolid. Citado en Serrano-Rios M. *Epidemiología de la diabetes mellitus. Reflexiones sobre algunos estudios españoles*. Jornadas Internacionales de la Fundación Valgrande. 1988;8: 115-144.
- ³¹ Figuerola D, Castell C, Lloveras G. La diabetes en España. Análisis de la prevalencia y atención médica según el consumo de fármacos y material de autocontrol. *Med Clin (Barc)*. 1988;9:401-405.
- ³² Franch Nadal J, Alvarez Torrices JC, Alvarez Guisasola JF et al. Epidemiología de la diabetes Mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)* 1991; 98: 607-611
- ³³ Calle Pascual AL, Vicente A, Martin PJ, Yuste E, Rodriguez de Matias J. Estimation of the prevalence of diabetes mellitus diagnosed in Avila. Spain. *Diabetología*. 1991;34 (Supl 2): 178.
- ³⁴ Anton Boqué JM, Company Serrat A, Somingo Salvany A, Clos Matheu J. Aproximación a la epidemiología de la diabetes en la ciudad de Barcelona. *Gaseta Sanitaria* 1985; 19: 11-16.

-
- ³⁵ Vila LI, Subirats E, Vila T, Margelef N, Cardona M, Viguera J, Serv de Med int Hospital de Puigcerdá. Monografía.199.
- ³⁶ Papoz L, Eschwege E, Warnet JM, Richard JC. Incidence and risk factors of diabetes in the Paris prospective study (GREA), p. 113-122. In Advances in diabetes epidemiology. Eschwege E, INSERM. Symposium n 22 Elsevier Biomedical Press. Amsterdam. 1982.
- ³⁷ Lilienfield DE. Definitions of epidemiology. Am J Epidemiol. 1978;107:87-90.
- ³⁸ Mac Mahon B, Pugh TF, Ipsen J. Epidemiologic Methods vol.1, Little Brown and Company. Boston 1970.
- ³⁹ O.M.S. EURO L' Enseignement de l'épidémiologie en médecine et en santé publique: rapport sur un symposium. Copenhagen, 1968 (Document EURO) 0393:2
- ⁴⁰ Mykkanen L, Laaksonen M, Uusitupa M, Pyorala K. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. Diabetes care. 1990;13:1099-1105.
- ⁴¹ Mogensen CR, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. New Engl J Med. 1993; 329:977-986.
- ⁴² Viverti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls MS. Efecto del Captopril sobre la progresión a proteinuria clínica en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente y microalbuminuria. Jama 1994;271:275-279.
- ⁴³ Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993;329:1456-62.
- ⁴⁴ Mazze RS, Sinnock P, Deeb L, Brimberry JL. An epidemiological model for diabetes mellitus in the United States: Five major complications. Diabetes Res Clin Pract. (Netherlands) 1985;1(3): 185-91
- ⁴⁵ Grup de Treball de Diabetis a Catalunya.Consell Assessor Diabetis. Insuficiència renal terminal a Catalunya en pacients diabètics durant l'any 1994.Diagnostic,seguiment y complicacions. XII Reunió Societat Catalana de Nefrologia. La seu d'Urgell. Maig 1996. Llibre d'Abstracs. Pag. 22

-
- ⁴⁶ Pirat J. Diabète et complications dégénératives. Présentation d'une étude prospective portant sur 4.400 cas observés entre 1947 et 1973. - *Diabète Metab.* 1977;3:97-107,173-182,245-256.
- ⁴⁷ Boulton AJM, Worth RC, Drury J, Hardisty CA, Wolf E, Cudworth AG, Ward JD. Genetic and metabolic studies in diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 1984;26:15-19.
- ⁴⁸ Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, Drash AL, Becker DJ, Kuller LH, Greene DA. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1989 ; 38(11): 1456-61.
- ⁴⁹ Krolewsky AE, Warram JH, Rand L, Kahn CR. Epidemiological approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *New Engl J Med*. 1987; 317: 1390 -1398
- ⁵⁰ Hiller R, Sperduto RD, Pogdor MJ, Ferris FL, Wilson PW. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. *Am J Epidemiol (USA)* 1988;128(2): 402-9.
- ⁵¹ American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1992;15: 68-74.
- ⁵² Cantagallo A. Epidemiology of diabetic retinopathy. *Ann Ig*. 1989;3-4: 591-620.
- ⁵³ Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-1607.
- ⁵⁴ Haffner SM, Moss SE, Klein BE, Klein R. Lack of association between lipoprotein A concentrations and coronary heart disease mortality in diabetes: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Metabolism (USA)* 1992;41(2) :194-197.
- ⁵⁵ Maser RE, Usher D, Becker DJ, Drash AL, Kuller LH, Orchard TJ. Lipoprotein A concentration shows little relationship to IDDM complications in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study cohort. *Diabetes Care (USA)*, May 1993;16(5) :755-758.
- ⁵⁶ Ritter MM, Loscar M, Richter WO, Schwandt P. Lipoprotein (a) in diabetes mellitus. *Clin Chim Acta (Netherlands)* 1993; 214(1): 45-54.

-
- ⁵⁷ National Society to Prevent Blindness. Vision problems in the USA. Data analyses, definitions, data sources, detailed data tables, analyses, interpretation. New York. National Society to Prevent Blindness.
- ⁵⁸ Klein R, Klein BEK, Moss SE. The epidemiology of ocular problems in diabetes mellitus. Ocular problems in diabetes mellitus. S.S. Feman, Blackwell Scientific Publ., BOSTON 1992 ;1-51.
- ⁵⁹ Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. X. Four year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. Arch Ophthalmol. 1989;107:244-249.
- ⁶⁰ Grange JD. La Retinopathie Diabétique. Rapport annuel de la Société Française d'Ophthalmologie. 1995. Ed MASSON. Paris 1995.
- ⁶¹ Aiello LM, Rand L, Briones JC, Weiss JN, Wafai MZ. Nonocular clinical risk factors in the progression of diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy. Little LH, Jack A, Patz PH, Forsham. New York. 1983;21-32.
- ⁶² Anand N, Singh YP, Pandey DN, Satsangui SK. A study of diabetic eye disease in the diabetic population of AGRA district. India. Acta XXV th Int Congr Ophthalmol. BLODI Roma (Italy). 1996 May 4-10. Kugler and Ghedini 1988 ;1:692-694.
- ⁶³ Bandellof, Modorati G, Menchini U. Prevalenza della retinopatia diabetica nella regione Lombardia. Ann Ottamol Clin Ocul. 1988;114: 383-395.
- ⁶⁴ Bandfordd, North RV, Dolben J, Owens D. Longitudinal study of visual functions in young insulin dependent diabetics. EASDEC April 1993.
- ⁶⁵ Bontempellic, Delfinie, Righi I, Scoccianti L, Tonelli C. Retinopatia diabética e diabete tipo II - Ann Ottamol Clin Ocul. 1994;110:635-661.
- ⁶⁶ Cathelineau B, Delcourt, Jellal M, Papozl, Cathelineau G. Epidemiology of ocular complications in diabetes: Multicentric prospective study. CODIAB. EASDEC. April 1993.
- ⁶⁷ El Hifnawy MAM, Fadel AM, Atiea JA. Risk factors for diabetic retinopathy: Univariate and multivariate analysis. Saudi J Ophthalmol. 1992;6:3-9.

-
- ⁶⁸ Fukuda M. Follow-up studies of diabetic retinopathy in Japan. In: Diabetic Microangiopathy. Abe H, Hoshi M. Proceedins of the International Symposium on epidemiology of diabetic microangiopathy, Osaka, March 18-20,1982 Karger S Basel, München, Paris 1983;307-316.
- ⁶⁹ Goldstein D E, Blinder K J, Ide Ch. Wilson R J. Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus - Ophthalmology 1993; 100:1125-1130.
- ⁷⁰ Graur M., Buzuleacm., Botnariu G., Asociated Factors to Hipertension and Retinopathy in Type II Diabetes. A study of 220 patients. EASDEC, September, 1992
- ⁷¹ Grey RHB, Malcom N, O'rielly D, Morris A. Ophtalmic survey of diabetic clinic. I: Ocular findings. Br J Ophthalmol.1986;70:797-803.
- ⁷² Herriot WJ, Borger JP, Zimmet P, King H, Taylor R, Raper R. Diabetic retinopathy in a natural population . Aust J Ophthalmol. 1983;11:175-179.
- ⁷³ Howard-Williams J, Patel P, Jelfs R, Carter RD. Polyunsaturated fatty acids and diabetic retinopathy . Br J Ophthalmol.1985; 69:15-18.
- ⁷⁴ Hurel S, Kelly W, Swainston M. Which factors are linked with progression to worsening diabetic retinopathy?. A cohort study of 389 patients over 4 years. EASDEC. April 1993.
- ⁷⁵ Klein R, Moss SE, Kleinn BEK. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? . Ophthalmology. 1993; 100: 1140-1146.
- ⁷⁶ Khoner EM, Stratton IM, Aldington SJ, Mathews DR, Turner RC. Prevalence of diabetic retinopathy at diagnosis of non- insulinodependent diabetes in the United Kingdom Prospective Diabetes Study. EASDEC, April 1993.
- ⁷⁷ Kollartis CR, Kriess RD, Das A, Hall AM, Jordan EL, Donovan JE. Diabetic retinopathy and insulin therapy in rural diabetic population. Am J Ophthalmol.1984; 97:709-714.
- ⁷⁸ Marshall G, Garg SK, Jacson WE, Holmes DL, Chase HP. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependant diabetes mellitus. Ophthalmology 1993;100:1133-1139.
- ⁷⁹ Mitchell P. Development and progression of diabetic eye disease in Newcastle 1977-1984: Rates and risk factors. Aus. New Zeland J. Ophthalmol.1985;13: 39-44.

-
- ⁸⁰ Moriarty BJ, Dunn DT, Moriarty AP. Diabetic maculopathy in Jamaican population. *Int Ophthalmol*.1989;13:301-303.
- ⁸¹ Patel V., Newsom RBS, Clark P, Parfitt V, Kohner EM. Clinical risk factors in the progression of back-ground diabetic retinopathy. EASDEC, September 1992.
- ⁸² Roysarkar TK, Gupta A, Dash RJ, Dogra MR, Effect of Insulin Therapy on Progression of Retinopathy in Non-insulin-dependant Diabetes Mellitus . *Am J Ophthalmol*.1993;115: 569-574.
- ⁸³ Sigismondi C, Giansanti R, Pagelli P, Boemi M, Moretti M, Amandio L, Fumelli P. La retinopatía diabética. Estudio epidemiológico. *Minerva Oftalmol*.1992;34:111-115.
- ⁸⁴ Stratton IM, Khoner EM, Holman RR, Mathews DR, Turner RC. Progression of diabetic retinopathy over six years in patients studied in the UK Prospective Diabetes Study. EASDEC April, 1993.
- ⁸⁵ Weitzman S, Zangwil L, Rosenblatt I, Naggan L, Yassur R. Detection of diabetic retinopathy in the community .A randomised field trial. EASDEC. April 1993.
- ⁸⁶ Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountain Eye Study. *Ophthalmology*. 1998;103(3):406-11.
- ⁸⁷ Khoner Em, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch. Ophthalmol*. 1998;116(3):297-303.
- ⁸⁸ Pastor JC, Eder F, Terkawi Y. El diabético de alto riesgo. Estudio epidemiológico de la microangiopatía retiniana en 500 diabéticos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1980;40:103-114.
- ⁸⁹ Schachat Ap, Hyman L, Leske Mc, Connell Am, Hiner C, Javornik N, Alexander J. Comparison of diabetic retinopathy detection by clinical examination and photograph gradings. Barbados (West Indies) Eye Study Group. *Arch Ophthalmol (USA)* 1993;111(8):1064-70.
- ⁹⁰ Harris EI, Felman S, Robinson Cr, Sherman S, Georgopoulos A. Racial differences in the relationship between blood pressure and risk of retinopathy among individuals with NIDDM. *Diabetes Care (USA)* 1993;16 (5): 748-54.

-
- ⁹¹ Dowse GK, Humphrey AR, Collins VR, Plehwe W, Gereebou H, Fareed D, Hemraj F, Taylor HR, Tuomilehto J, Alberti KG, Zimmet PZ. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in the multiethnic population of mauritius. *Am J Epidemiol* 1998;147(5):448-57
- ⁹² Laatikainen LT, Kokkoken JO, Von Dickhoff JK, Miettinen RU et al. Ocular complications in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus since childhood. *EASDEC*. April, 1993.
- ⁹³ Martin C, Fernandez Vigo J, Fernandez J, Diaz AJ, Montero I, Moliona M. Prevalencia de la retinopatía diabética: Estudio comparativo de dos poblaciones no seleccionadas en Galicia y extremadura. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1992; 62: 389-394.
- ⁹⁴ Esteban Ortega MM, Rodriguez Hurtado F, Jimenez Monleón JJ, Bueno Cavanillas A. Prevalencia de la retinopatía en diabéticos de más de diez años de evolución en la zona norte de Granada *Arch soc esp oftalmol*. 1999;74:137-144.
- ⁹⁵ Departament of health and social security. The incidence and causes of blindness in England and Wales. London 1966
- ⁹⁶ Javitt JC, Canner J, Sommer A. Cost effectiveness of current approaches to the control of retinopathy in type I diabetics.- *Ophthalmology* 1989; 96(2) :255-264
- ⁹⁷ Khan HA, Hiller R. Blidness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1974;78:58-67.
- ⁹⁸ Kahn HA, Bradley RF. Prevalence of diabetic retinopathy: age, sex and duration of diabetes. *Br.J Ophthalmol*. 1975;59:345-9.
- ⁹⁹ Fernandez Vigo J, Sandez J, Diaz JA. Ceguera y retinopatía diabética. Estudio Epidemiológico. Monografías URIACH. Repro Disseny edit. Barcelona 1990.
- ¹⁰⁰ The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: Clinical applications of diabetic Retinopathy Study (DRS) findings: DRS Report number 8. *Ophthalmology*. 1981;88:583-600.
- ¹⁰¹ Blankenship G, Diabetic Retinopathy 1995. The cutting edge. *Retina* 1995. Subspecialty day. American Academy Meeting. 1995 October 27. Atlanta .
- ¹⁰² Klein Bek, Klein R, Wang Q, Moss SE. Older onset diabetes and lens opacities: The Behavior Dam Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 1995;2:49-55.

-
- 103** Klein BE, Klein R. Ocular problems in older Americans with diabetes. Clin Geriatr Med. (USA) 1990; 6(4): 827-37.
- 104** Frank RN, Diabetic retinopathy: current concepts of evaluation and treatment. Clin Endocrinol Metab. (England) 1986;15(4): 933-69.
- 105** Beetham WP. Visual prognosis of proliferating diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 1963;47:611-9.
- 106** Deckert T, Simonsen SE, Poulsen JE. Prognosis of proliferative retinopathy in juvenile diabetes. Diabetes. 1967;16:728-33
- 107** Yap M, Weaterill J. Causes of blindness and partial sight in the Brandford Metropolitan District from 1980 to 1985.
- 108** Harold A, Kahn MA, Hiller R. Blindness caused by diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1974; 7(1):58-68.
- 109** Amos JF. The epidemiology of diabetes mellitus and blindness due to diabetes. Am J Optomet and Physiol Optics. Sept 1974.
- 110** Dwyer MS, Melton LJ, Ballard DJ. Incidence of diabetic retinopathy and blindness: A population- based study in Rochester. Minessota. Diabetes Care 1985;8:316-322.
- 111** Kim HK, Kim CH, Kim SW, Park JY, Hong SH, Yoon YH, Lee KU. Development and progression of diabetic retinopathy in koreans with NIDDM. Diabetes Care. 1998;21(1):134-8.
- 112** Tudor SM, Hamman RF, Baron A, Johnson DW, Shetterly SM. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Hispanics and non- Hispanic Whites with type 2 diabetes. San Luis Valley Diabetes Study. Colorado. Diabetes Care 1998;21(1):53-61.
- 113** Krolewsky AS, Warram JH, Rand L. Risk of proliferative retinopathy in juvenile onset type I diabetes: a 40 year follow-up study. Diabetes Care. 1986; 9: 443-452.

-
- 114** Klein R, Klein Bek, Moss SE. Retinopathy in younger-onset diabetic patients. *Diabetes Care* 1985;8:311-315.
- 115** Meriree TJ, Zapf J, Froeoch ER. Insulin like-growth factors. *N Engl J Med*. 1989;309:527-530.
- 116** Haffner SM, Klein R, Dunn JF, Moss SE, Klein BE. Increased testosterone in type I diabetic subjects with severe retinopathy. *Ophthalmology (USA)*. 1990;97(10):1270-4.
- 117** Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, Becker DJ, Ohki Y, Ellis D, Doft BH, Lobes LA. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care (USA)*. 1989;12(10):686-93.
- 118** Williamson JR, Rowold E, Chang K. Sex steroid dependency of diabetes-induced changes in polyol metabolism, vascular permeability and collagen cross-linking. *Diabetes* 1986;35:20-27.
- 119** Nielsen NV. The prevalence and causes of impaired vision in diabetics. An epidemiological study of diabetes mellitus on the island of Falster. Denmark. *Acta Ophthalmol.*, 1982;60:677-691.
- 120** Fernández Vigo, Sánchez J, Castro J, Sabugal JF, Díaz JA, Gamazo M. Etude epidemiologique sur la cécité chez les patients diabetiques. Prevalence dans une étude sur la population de Galicie. Espagne. *Ophtalmologie* 1991;5:484-488.
- 121** Jerneld B, Algvere P. Visual acuity in a diabetic population. *Acta Ophthalmol*. 1987;65:170-177.
- 122** Marshall G, Garg SK, Jackson WE, Holmes DL, Chase HP. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1993;100(8):1133-1139.
- 123** Goldstein DE, Blinker KJ, Ide CH, Wilson R, Wiedmeyer HM Little RR, England JD, Eddy M, Hewett JE, Anderson SK. Glicemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus. Results of a 12-year longitudinal study- *Ophthalmology* 1993;100(8): 1125-1132.
- 124** Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, La Porte RE. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes (USA)* 1990;39(9):1116-24.

-
- 125** Duke Elder S. (ed) System of Ophthalmology. St Louis: CV Mosby 1967; 10.
- 126** Davis MD, Norton EWD, Myers FL. The Airlie classification of diabetic retinopathy. In Goldberg MF, Fine SL (Eds): Symposium on the Treatment of Diabetic Retinopathy. Public Health Service publication nº 1890. Washington. DC: US Government Printing Office, 1969, pp7-22.
- 127** Diabetic Retinopathy Study Research Group: Report nº 7: A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981; 21: 210-226.
- 128** The Croc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria: a preliminary multicenter trial. N Engl J Med. 1984;313:365-72.
- 129** Holman RR et al. Prevention of deterioration of renal and sensory-nerve function by more intensive management of insulin-dependent diabetic patients: A two years randomized prospective study. Lancet 1983;1: 204-208
- 130** Dal Jogensen K, Brinch Man Hansen O, Hansen KF, Sandvik I, Aagaard O, Akers Diabetes Group: Effect of near normoglycemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy. The Oslo study. Br Med. 1986;293:1185-89.
- 131** Lauritzen I, Bros Larsen I, Larsen HW, Deckert I, Steno Study Group. Effect of one year near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-depending diabetics. Lancet 1983;1: 200-204.
- 132** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression on long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl J Med. 1993;329:977-986.
- 133** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes therapy on the development and progression neuropathy. Ann Int Med. 1995;122:561-568.
- 134** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the DCCT. Kidney Int. 1995;47:1703-1720.

-
- 135** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the DCCT. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:1469.
- 136** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Life-time benefits and costs of intensive therapy as practiced in the DCCT. *Jama*. 1997;278:25.
- 137** Moss SE, Klein R, Klein BEK. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in diabetic population. *Arch Intern Med*. 1992; 152:610-616.
- 138** Klein R., Klein BEK, Moss SE. Glycosilated haemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy?. *Jama* 1988;260:2864-2871.
- 139** Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Ellis D, La Porte RE, Kuller LH. Factors associated with avoidance of severe complications after 25 years of IDDM. Pittsburgh Epidemiology of diabetes Complications Study I. *Diabetes care (USA)*. 1990;13(7):741-747.
- 140** Gaudric A, Massin-Korobelnic P. Diabetic maculopathy. Classification, epidemiology, spontaneous outcome, treatment. *Diabète Metab. (Fr)* 1993;19(5):422-9.
- 141** UKPDS Group: UK Prospective Diabetes Study. Complications in newly diagnosed Type II diabetic patients and their association with clinical and biochemical risk factors. *Diabetes res*. 1990;13:1-13.
- 142** UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- 143** UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with merformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- 144** Klein R, Klein BEK, Moss SE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XI. The incidence of macular oedema. *Ophthalmology*. 1989;96:1501-1510.
- 145** Sanchez J, Fernandez Vigo J. Estudio epidemiológico sobre prevalencia de retinopatía diabética simple y ceguera en una población diabética. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1991;60: 419-424.
- 146** Bontempelli C, Delfini E, Righi I, Scocianti L, Tonelli C. Retinopatía diabética e diabetes tipo II. *Ann Ottamol Clin Ocul*. 1984;110:635-661.

-
- 147** Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy: Findings from the Wisconsin Epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clinics*. 1987; 27(4): 230-238.
- 148** El Hifnawy MAM, Fadel AM, Atiea JA. Risk factors for diabetic retinopathy:univariate and multivariate analysis. *Saudi J Ophthalmol*. 1992;6:3-9.
- 149** Owens DR, Dolben J, Donockley W, Young S, Jacobsen HL Volund A. Diabetic retinopathy at diagnosis in non-insulin dependent diabetics patients. Risk factors analysis. *EASDEC Sept*. 1992.
- 150** Silvano S, Siliato F, Micalizzi C, Cottellessa M, Romano C. Correlazione tra il compenso metabólico e la comparsa di retinopatia diabetica e cataratta nel diabete mellito insulino dipendente dell'eta evolutiva. *Boll di oculul*. 1987; 66 supl nº 6.
- 151** Malagola R, Reppossi P, Migliorini R, Pattavina L, Taloni M. The relationship between haemoglobin A / 1C and the growth of the diabetic retinopathy. *Bol Occul*. 1986;65:1-2,75-80.
- 152** Marshall G, Garg SK, Jackson WE, Holmes DL, Chase HP. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1993;100(8):1133-1139.
- 153** Goldstein DE, Blinker KJ, Ide CH, Wilson RJ, Wiedmeyer HM Little RR, England JD, Eddy M, Hewett JE, Anderson SK. Glycaemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus. Results of a 12-year longitudinal study-*Ophthalmology* 1993;100(8):1125-1132.
- 154** Harada T,Tanabe Y, Kojima K,Harada K. L'hemoglobine glycosilée et la surveillance de la rétinopathie diabétique. *J Fr Ophtalmol*.;4:315-319.
- 155** MC Canced R, Atkinson AB, Hadden D, Archer D, Kennedy L. Long term glycaemic control and diabetic retinopathy. *The Lancet* 1989;7:824-829.
- 156** Liu QZ, Pettit DJ, Hanson RL, Charles MA, Klein R, Bennet PH, Knowler WC. Glycated haemoglobin,plasma glucose and diabetic retinopathy: cross-sectional and prospective analyses. *Diabetologia (Alemania)* 1993; 36(5):428-32.

-
- 157** Guillausseau PJ, Massin P, Charles MA, Allaguy H, Guvenli Z, Virally M, Tielmans D, Assayag M, Warnet A, Lubetzki J. Glycaemic control and development of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a longitudinal study. *Diabet Med.* 1998;15(2): 151-5.
- 158** Fernandez Vigo J, Sanchez J, Castro J, Sabugal JF, Diaz JA, Gamazo M. Etude epidemiologique de la cécité chez des patients diabétiques. Prevalence dans une étude sur la population de la Galicie. Espagne.- *Ophthalmologie* 1991;5:484-488.
- 159** Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet.* 1993;1: 200-204.
- 160** Jerneld B, Alguere P. The prevalence of retinopathy in insulin dependent juvenile - onset diabetes mellitus. A fluorescein angiographic study. *Acta Ophthalmol.* 1984; 62:617- 630.
- 161** Jerneld B, Alguere P. Prevalence of retinopathy in diabetes treated with oral antihyperglycaemic agents. *Acta Ophthalmol.* 1985;63: 535-540.
- 162** Nielsen NV. The prevalence and causes of impaired vision in diabetics. An epidemiological study of diabetes mellitus on the island of Flster. Denmark.
- 163** Sjolie AK. Blood pressure and retinopathy in insulin treated diabetic patients with early onset. An epidemiological study. *Acta Ophthalmol Suppl. (Denmark)* 1985;173:48-9.
- 164** Chukwuma C. Comments on the clinical impact of hypertension in type I diabetes. *J. Diabetes Complications .(USA)* 1992;6(3):197-202.
- 165** United Kingdom Prospective Diabetes Study Group UK. Prospective Diabetes Study 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:297-303.
- 166** Aubert RE, Ballard DJ, Barrett-Connor E, et al. Diabetes in America. 2nd ed. Washington DC. National Institute of diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 1995 (NIH Publication n°.95-1468).
- 167** Hypertension In Diabetes Study (HDS).I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications *J Hypertens.* 1993;11:309-17.

-
- 168** Klein R, Klein BEK, Moss S.E., Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy?- Arch Intern. Med. 1989;149:2427-2432.
- 169** Nelson RG, Wolfe JA, Horton MB, Petit DJ, Bennet PH, Knowler WC. Proliferative retinopathy in NIDDM. Incidence and risk factors in Pima Indians. Diabetes (USA) 1989;38(4):435-440.
- 170** Janka HU, Ziegler AG, Valsania P, Warram JH, Krolewski AS. Impact of blood pressure on diabetic retinopathy. Diabète Metab (Fr).1989;15(5): 333-7.
- 171** UKPDS 38. U.K. Prospective Diabetes Study Group.Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. BMJ 1998;317:703-713.
- 172** Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. For The Collaboration Group.- The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. New Engl J Med. 1993;329:1456-1462.
- 173** Chase HP, Gardg SK, Harris S. Angiotensin converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two year trial. An Ophthalmol. 1993;25:284-289.
- 174** Chaturvedi N, Sjulie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with tipe 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB. Controlled Trial of Lisinopril in insulino-dependent Diabetes Mellitus. Lancet. 1998;351(9095):28-31.
- 175** Chaturvedi AS, Stepherson JM, Heidemarie A, Keipes M, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type I diabetes. Lancet.1998;351:28-31.
- 176** UKPDS 39. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998;317:713-20.
- 177** Klein R, Klein BEK, Moss. Relationship of diabetic retinopathy to management of diabetes. Preliminary Report. In: Diabetic renal-retinal syndrome EA. FRIEDMAN. Stratto, New York, 1982,vol. 2.

-
- 178** Kostraba JN, Klein R, Dorman JS, Becker DJ, Drash AL, Maser RE, Orchard TJ. The epidemiology of diabetes complications Study. IV Correlates of diabetic background and proliferative retinopathy. *Am J Epidemiol. (USA)* 1991;15:(4)381-91.
- 179** Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss E. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1993; 100:862-867.
- 180** Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss E. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1993; 100: 862-7.
- 181** Krempf M, Peltier P. Microalbuminuria is not a marker of diabetic retinopathy. *Presse med.* 1987;16(24):1191-1193.
- 182** Davidorf FH, Chambers RB. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Clin Perinatol (USA)*. 1993;20(3):571-581.
- 183** Katsulov A. Diabetes mellitus and pregnancy. The current status.II. Diabetes types 1 y 2, diabetic nephropathy and diabetic retinopathy. The effect of diabetes on pregnancy and of pregnancy on diabetes. Diagnostic monitoring. *Akush Ginekol (Sofia Bulgaria)*.1989;28(1):1-8.
- 184** Rodman HM, Singerman LJ, Aiello LM. Diabetic retinopathy and its relationship to pregnancy. In: *The diabetic pregnancy Merkatz/Adams. Perinatal perspective*. Grune and Stratton. Ed N York. 1979;3:91.
- 185** Klein BEK, Moss S. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, vol.13,1:4-40.
- 186** Cathelineau B, Villatte. Diabetic Retinopathy and pregnancy. *Diab metab.*1990;16:131-136.
- 187** Paetkau ME, Boyd TAS, Winship B. Cigarette smoking and diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1997;6:46.
- 188** Sizonenko P. Endocrinology in preadolescents and adolescents. Hormonal changes during normal puberty. *Am J Dis Chil*. 1978;132:704-712.

-
- 189** Kingsley LA, Dorman JS, Doft BH, Orchard TJ, Laporte RE, Kuller LH, Drash AL. An epidemiologic approach to the study of retinopathy: the Pittsburgh diabetic morbidity and retinopathy studies. *Diabetes Res Clin Pract (Netherlands)*. 1988;7:(4) :99-109.
- 190** Khoner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR. TURNER. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(3):297-303.
- 191** Klein BEK, Mosses, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. 1991;98:1261-5.
- 192** Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy; Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDRS) report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1079-84.
- 193** Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, Ferris FL, Knatterund GL. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(2): 233-52.
- 194** Kostraba JN, Klein R, Dorman JS, et al. The Epidemiology of Diabetes complications Study. IV. Correlates of diabetic back-ground and proliferative retinopathy. *Am J Epidemiol* 1991;133:381-391.
- 195** Davis MD, Fisher MD, Gangnon RD, Barton F, Aiello LM, Chew EY, Ferris FL, Knatterund GL. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(2): 233-52.
- 196** La Porte RE, Dormann JS, Tajima N, et al. Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus morbidity and mortality study: Physical activity and diabetic complications. *Paediatrics* 1986; 78: 1027-33.
- 197** Orchard TJ, Dormann JS, Masser RI, et al. Factors associated with avoidance of severe complications after 25 years of IDDM: Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study I. *Diabetes care* 1990; 13:741-7.
- 198** Kriska AM, La Porte RE, Patrick SL, Kuller LH, Orchard TJ. The association of physical activity and diabetic complications in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: The Epidemiology of Diabetes Complications Study-VII. *J Clin Epidemiol (England)*. 1991;44(11): 1207-1214.

-
- 199** Cruickhanks KJ, Moss SE, Klein R, Klein BE. Physical activity and proliferative retinopathy in people diagnosed with diabetes before age 30 years.
- 200** Newcomb PA, Kein R. Factors associated with compliance following diabetic eye screening. *J Diabet Complications (USA)*. 1990;4 (1):8-14.
- 201** Cruickhanks KJ, Vadheim CM, Moe SE, Roth MP, Riley WJ, Maclaren NK, Langfield D, Spakes RS, Klein R, Rotter JI. Genetic marker associations with proliferative retinopathy in persons diagnosed with diabetes before 30 years of age. *Diabetes (USA)*. 1992;41(7):897-85.
- 202** Scialdone A, Bertuzzi A, Merighi M, Brancato R. Asymetric diabetic retinopathy, *Bol Ocul*. 1991;70:791-797.
- 203** Puglioli R, Monti L, Fabbri A. Influence of myopia in diabetic retinopathy. *Ann Ottamol Clin Ocul*. 1988;114(10):1029-1032.
- 204** Cagrigoriu E, Bochi R, Alberti A. Miopia and diabetic retinopathy., *Bol Ocul*. 1989;68(supl. 4): 155-258.
- 205** Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, Mets DI. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XII Relationship of C peptide and retinopathy. *Diabetes (USA)*. 1990; 39(11):1445-50.
- 206** The Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:1234-1244.
- 207** Carroll WW, Geeraets WJ. Diabetic retinopathy and salicylates. *Ann Optht*. 1972;4:1019-1046.
- 208** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. ETDRS Report number 14. *Jama*. 1992;268(10): 1292-1300.
- 209** Instituto Nacional De Estadística. Resultados del censo de población de Girona. Boletín del censo de población a finales de 1992.
- 210** Institut d'Estadística de Catalunya. Cens de població 1991.
- 211** Dixon WJ, Brown MB, Engelman L. BMDP Statistical software 1981. Berkeley University of California Press, 1981.

-
- 212** Roy MS, Gunkel RD, Pogdor MJ. Colour vision defects in early diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol. 1986;104(2):225-228.
- 213** Birch J. Farnsworth test in the study of acquired colour vision defects in diabetic retinopathy. In Drum B, Verriest G. Colour vision deficiencies IX . Proc. 9Th Symp Int Res Group Colour Vis Defic. Annapolis 13 july 1987. Kluwer Acad Publ, Dordrecht Doc Ophthalmol Proc Series. 1989;52:443-440.
- 214** Diabetic retinopathy study research group. Report nº 6: Design , methods and baseline results. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981;21:1-209.
- 215** The Retina Society Terminology Committee. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology. 1983; 90:121-125.
- 216** Kroll P, Meyer Rüsenberg HW, Busse H. Vorschlag zur Stadieneinteilung der proliferativen diabetischen Retinopathie. Fortschr Ophthalmol. 1987; 84:360-363.

